

FACULTÉ DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1921-1922. — N° 119

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

PAR LES

SELS DE BISMUTH

—o—o—o—
THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 23 juin 1922

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Henri RENARD

Né à Dampierre-s.-Linotte (Haute-Saône), le 1^{er} mars 1897.

—o—o—o—
TOULOUSE

IMPRIMERIE V^{ve} BONNET

2, RUE ROMIGUIÈRES, 2

—
1922

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DE LA SYPHILIS
PAR LES
SELS DE BISMUTH



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DE LA SYPHILIS
PAR LES
SELS DE BISMUTH

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 23 juin 1922

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Henri RENARD

Né à Dampierre-s.-Linotte (Haute-Saône), le 1^{er} mars 1897.

TOULOUSE

IMPRIMERIE V^{ve} BONNET

2, RUE ROMIGUÈRES, 2

—
1922



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	MM. HUGOUNENC
Doyen.....	J. LEPINE
Assesseur.....	ROQUE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT,

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	{	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales.....		ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.....		BARD
Clinique ophtalmologique.....		TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		BERARD
Clinique neurologique et psychiatrique.....		COMMANDEUR
Clinique des maladies des enfants.....		ROLLET
Clinique des maladies des femmes.....		NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....		LEPINE (J.)
Clinique des maladies des voies urinaires.....		WEILL
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....		POLLOSSON (A.)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....		LANNOIS
Chimie biologique et médicale.....		ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....		NOVE- JOSSERAND
Matière médicale et Botanique.....		CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		HUGOUNENC
Anatomie.....		MOREL
Histologie.....		MOREAU
Physiologie.....		GUIART
Pathologie interne.....		LATARJET
Pathologie et Thérapeutiques générales.....		POLICARD
Anatomie pathologique.....		DOYON
Chirurgie opératoire.....		COLLET
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....		MOURIQUAND
Médecine légale.....		PAVIOT
Hygiène.....		VILLARD
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.....		ARIOING (F.)
Pharmacologie.....		ETIENNE MARTIN
		COURMONT (P.)
		PIC
		FLORENCE (A.)

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN
— — Chimie minérale.....	BARRAL
— — Urologie.....	GAYET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique.....	PATEL
Botanique.....	BRETIN
Embryologie.....	HOVELACQUE
Orthopédie.....	LAROYENNE
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN
Stomatologie.....	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	SAVY	HOVELACQUE	ROUBIER
BRETIN	FROMENT	TRILLAT	FAVRE
LERICHE	THEVENOT (Lucien)	SARVONAT	MURARD
THEVENOT (Léon)	PIERY	FLORENCE (G)	BONNET
TAVERNIER	COTTE	ROCHAIX	GRAVIER, chargé
CADE	DUROUX	CORDIER	des fonctions.
GARIN			

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. le Professeur NICOLAS, *Président*; GARIN, *Assesseur*;
MM. SAVY et FAVRE, *Agrégés*.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Ce modeste ouvrage n'est
qu'un témoignage de ma grande
affection et de ma profonde re-
connaissance.

A MA GRAND-MÈRE

A G. P.

A MON ONCLE, M. MAX RAVENET

Conseiller du commerce extérieur de la France,
Chevalier de la Légion d'honneur.

A MA TANTE

AU DOCTEUR ET A M^{me} PAUL SIMACOURBE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES CAMARADES MORTS AU CHAMP D'HONNEUR

A mon Président de thèse,

MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

Professeur de dermatologie et de syphiligraphie,
Chevalier de la Légion d'honneur.

Nous le prions d'agréer l'expression de notre gratitude pour le grand honneur qu'il nous fait de présider notre thèse.

A MONSIEUR LE D^r MOUTOT

Ancien chef de clinique à la Faculté,
Médecin traitant du centre de dermato-vénérologie
de la XIV^e région.

Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse.

Il a bien voulu s'intéresser
particulièrement à nous.

Nous l'assurons de notre sincère reconnaissance.

A MONSIEUR LE D^r MASSIA

Ancien chef de clinique à la Faculté.

Qui nous a aidé dans la rédaction de notre travail.

Nous le prions d'agréer nos sincères remerciements.

A MES JUGES

A TOUS MES MAÎTRES

INTRODUCTION

Les travaux de ces dernières années ont établi heureusement l'efficacité de nos moyens de traitement de la syphilis. Aussi, l'apparition d'un nouveau médicament, qui n'est hélas pas encore le curateur rapide et sûr du vieux mal de Maples, pourrait-elle faire revivre dans certains esprits la phrase que prononçait, en 1540, Nicolas Michel, alors doyen de la Faculté de Montpellier : « Tant d'abus, mes frères, ont été commis en la cure de ce mal, qu'on est injurié estre appelé panseur de grosse vérole. »

Pourtant la nouvelle médication possède des résultats suffisamment encourageants pour que tous les thérapeutes s'y intéressent d'une façon toute particulière; et si le temps écoulé depuis l'application du nouveau traitement est trop court pour qu'on puisse définitivement le juger, en particulier au point de vue de l'avenir des malades traités, il n'en est pas moins vrai que, d'ores et déjà, le bismuth doit être considéré comme un agent antisypilitique des plus énergiques, et doit prendre une place très importante à côté de l'arsenic, du mercure et de l'iodure dans l'arsenal sypilit thérapeutique.

Au milieu des nombreuses recherches qu'a suscitées la nouvelle méthode, il nous a paru intéressant de mettre au point, autant qu'il nous était possible de le faire, une étude récente, en résumant tous les travaux faits jusqu'à aujourd'hui sur la nouvelle médication, en y ajoutant les observations que nos professeurs ont eu la grande bonté de nous donner, ainsi que nos observations personnelles.

Nous rappellerons successivement l'histoire du bismuth et de son emploi en thérapeutique jusqu'à aujourd'hui, les différentes étapes de la nouvelle médication, les recherches faites sur la toxicité, la localisation et l'élimination du bismuth dans l'organisme. Nous donnerons ensuite un aperçu chimique sur la question; nous exposerons la technique suivie; nous indiquerons les doses pratiquées et les solutions injectées. Et après avoir décrit les accidents signalés par les auteurs et contrôlés quelquefois par nous-même, nous envisagerons les résultats que ce mode de traitement a fournis dans les diverses manifestations de la syphilis.

Historique de la médication bismuthique. Ses indications thérapeutiques jusqu'en 1921.

Le bismuth, rapporte Dorvault, n'est distingué des autres métaux, plomb, étain, avec lesquels on le confond depuis la plus haute antiquité, que vers le début du seizième siècle. Agricola, dans son traité : « *De Natura fossilium* », est le premier auteur qui parle de ce métal. Pott, Beecker, Odier, au dix-huitième siècle, étudient ses principales propriétés. Les premières applications de ce métal datent aussi de cette époque.

Le bismuth métalloïdique n'est pas utilisé en thérapeutique. La médecine l'emploie à l'état de combinaison et plusieurs de ses dérivés sont d'un emploi journalier ou fréquent. Parmi ces composés nous citerons : le s/nitrate de Bi., le carbonate de Bi., le salicylate de Bi., le gallate basique de Bi. ou de dermatol, enfin l'airiol.

Le plus employé de tous et celui qui a été pendant longtemps le seul en usage, est le s/nitrate ou nitrate basique de Bi. C'est la marcassita alba, le blanc de fard, le blanc de perle des anciennes pharmacopées. Jusqu'à Lemery, ce fut un remède secret.

Le carbonate de Bi., préféré aujourd'hui au s/nitrate par la plupart des médecins et sur les avantages duquel le D^r Hanon insistait dès le milieu du dix-neuvième siècle, possède les mêmes indications et la même posologie que le s/nitrate.

Rappelons-les rapidement :

1° La poudre de Bi. agit comme poudre inerte légèrement cicatrisante, d'où son emploi, pure ou mêlée à d'autres pommades suivant les cas, dans l'ulcère variqueux, le zona, etc...

2° Les succès les plus remarquables de la poudre bismuthée comme topique des ulcères ont été obtenus dans l'ulcus gastrique. C'est en 1893 que Kussmaul et Fleiner ont montré que le « pansement au bismuth », qui isole l'ulcère du liquide irritant gastrique a, sur les phénomènes douloureux, un effet calmant presque certain. Ne sait-on pas d'ailleurs aujourd'hui que souvent l'ulcère de l'estomac est d'origine syphilitique et n'est-il pas aisé de concevoir qu'un tel pansement de sa surface ait pu avoir dans certains cas des résultats curatifs. Cette médication locale vient donc à l'appui des essais heureux qui se font actuellement pour introduire le bismuth dans le traitement de la syphilis.

3° La poudre de bismuth est, à petites doses, anti-diarrhéique; c'est une médication classique ordonnée en cachets, potions et lavements antidiarrhéiques.

4° La poudre de bismuth est opaque aux rayons X; d'où son emploi en radiodiagnostic. Remarquons que si le bismuth est, à petites doses, un antidiarrhéique, le bis-

muth à hautes doses n'est pas constipant. Aujourd'hui, de nombreux radiologues remplacent avantageusement la poudre de bismuth, d'un prix élevé, par d'autres poudres tels que le kaolin, la baryte.

5° Tout récemment, la méthode de Beck a accru l'importance du bismuth en thérapeutique. En 1906, Beck (de Chicago), faisant l'exploration radiographique de trajets fistuleux au moyen d'une pâte contenant du bismuth en émulsion, constata des guérisons tout à fait inattendues, dont sa première observation est le plus frappant exemple. De cette constatation fortuite est née une thérapeutique systématique des fistules, des tuberculoses ouvertes et fistulées et, par extension, des tuberculoses fermées, au moyen de pâte de bismuth de consistance et de teneur variables, selon les dimensions des trajets, afin d'éviter les accidents toxiques.

Deux autres sels sont encore employés couramment : le salicylate et le sous-gallate. Le salicylate se décompose aisément dans l'intestin ; les formulaires classiques disent que, dans ces conditions, il dégage son acide salicylique et devient ainsi un bon antiseptique. Mais les découvertes récentes doivent attirer notre attention sur le sort du bismuth dont l'action est peut-être capitale. En raison de cette facile décomposition, le salicylate de bismuth ne s'emploie à l'intérieur qu'à petites doses comme antiseptique intestinal et antidiarrhéique ; on utilise aussi parfois ses propriétés antiseptiques à l'extérieur, où il est réservé particulièrement au traitement de l'hyperhydrose palmaire et plantaire, mais la poudre bismuthée ne constitue aujourd'hui qu'un palliatif des

cas légers; la thérapeutique moderne disposant contre ces affections de moyens plus puissants tels que les rayons X, par exemple.

Le s/gallate de bismuth ou Dermatol est, au contraire, un excellent médicament de la peau, plus fréquemment usité que l'airiol ou oxyiodogallate de bismuth, que nous ne ferons d'ailleurs que signaler. L'usage interne du dermatol ne paraît pas, comme antidiarrhéique et antiseptique, offrir d'avantages sur les médicaments précités. Par contre, toutes les ulcérations de la peau, en particulier les ulcérations superficielles, se trouvent bien de son application. C'est, par exemple, après attouchement au nitrate d'argent en solution faible, le pansement de choix des éruptions herpétiques. On peut le prescrire pur. Mais, comme tous les sels de bismuth, c'est un médicament cher; mieux vaut donc l'incorporer à deux fois son volume de talc qui ne diminue pas ses propriétés cicatrisantes.

Tel est le bilan du bismuth avant l'année dernière. Haussé, par les recherches modernes au rôle d'antiseptique privilégié, de médicament véritablement spécifique, le bismuth, de mieux en mieux étudié, trouvera sans doute encore de nouvelles indications.

En voici déjà une, assez inattendue, que M. Læper a découverte au cours de ses recherches sur la pathologie digestive : le bismuth est un excellent vermifuge; il vient facilement à bout, en particulier des oxyures. M. Læper conseille de remplacer les traitements classiques parfois longs et difficiles, par le carbonate de bismuth (2 à 10 gr. par jour chez l'adulte; 2 à 3 gr. chez le jeune enfant).

Signalons encore en terminant l'application de la thé

rapeutique bismuthée au traitement de la dysenterie amibienne. L'iodure double de bismuth et d'émétine est, en effet, un antidysentérique efficace dans les formes chroniques de la maladie, à la dose de 0 gr. 18 par jour en pilules kératinisées de 0 gr. 06 prises par périodes de 12 jours.

Le Bismuth dans le traitement de la Syphilis. Historique.

Jusqu'en 1921, le bismuth avait donc été considéré comme un médicament utile, mais en somme accessoire. Certaines pharmacopées anciennes, de langue anglaise, dit-on, vantent ses propriétés antisypilitiques. Mais nos classiques n'en font pas mention. Seul, le dictionnaire de physiologie de Richet, signale que Massucci et le professeur Reynold, ont employé avec succès le protoiodure de bismuth dans certains cas d'affections sypilitiques secondaires. L'atome bismuth ne semblait pas susceptible de jouer dans l'organisme un rôle comparable aux atomes Fe, Hg, I, par exemple.

Il semble bien que c'est M. le Dr Balzer qui eut le premier l'idée d'utiliser les sels de bismuth pour le traitement de la syphilis. Il écrivait, en 1889 : « Les expériences rapportées dans cette note préliminaire ont été instituées dans le but d'étudier les effets locaux et généraux des préparations solubles et insolubles de bismuth, avant de les employer dans le traitement de certaines maladies, en particulier de la syphilis. » (C. R. des séances de la Société de Biologie, 9^e série, p. 537.)

Les recherches qui suivirent, remontent seulement à l'année qui a précédé la guerre et sont dues en grande partie à un chimiste de l'Institut Pasteur, B. Sauton, tué sur le front, en 1917. Indiquant d'abord l'action antiseptique du bismuth vis-à-vis du bacille de Koch en culture, et poursuivant ses recherches avec M. Robert, il montra, en 1916, le pouvoir préventif et même curatif du bismuth sur la spirillose des poules et certaines trypanosomiasés. Il s'agissait de recherches préparatoires que les auteurs avaient l'intention d'étendre à la fièvre récurrente et à la syphilis.

MM. Sazerac et Levaditi reprirent ces recherches en se servant du lapin comme animal d'expérience, auquel ils inoculèrent la syphilis. Ils employèrent, comme agent chimiothérapique, le tartro-bismuthate de K et de Na. Trois virus furent soumis à l'action du médicament : un virus de la spirillose pseudo-syphilitrope spontanée du lapin ; un virus dermatrope provenant d'un chancre syphilitique humain ; un virus neurotrope provenant d'un paralytique général.

Les animaux inoculés par leurs soins furent traités alors que leurs lésions étaient en pleine évolution et contenaient de nombreux spirochètes. Les sels bismuthiques leur furent administrés par voie sous-cutanée et intra-musculaire ; les spirochètes disparurent très rapidement, tandis que les cicatrisations locales s'effectuaient en quelques jours. Et le 30 mai 1921, dans une note présentée à l'Académie des Sciences, ces auteurs pouvaient conclure que « le tartro-bismuthate de K et de Na exerçait une action thérapeutique incontestable sur la syphilis expérimentale du lapin autant que sur la spirillose

spontanée de cet animal ». Les effets curatifs dans la trypanosomiase du Nagana, tout en étant manifestes, étaient inférieurs aux précédents. Des essais de traitement par voie buccale et anale avaient été aussi tentés par ces auteurs, mais sans résultats probants.

Ces données expérimentales une fois établies, MM. Sazerac et Levaditi, entreprirent des essais sur la syphilis humaine, et le 1^{er} août 1921, dans une seconde note communiquée à l'Académie des Sciences, ils résumaient leurs nouvelles observations.

Ils en présentèrent cinq : Un cas de syphilis à la période primaire; deux cas de syphilis avec des manifestations secondaires et deux cas de syphilis tertiaire. Après avoir signalé les seules complications suivantes : Un cas de stomatite fuso-spirillaire localisée au niveau de la dent de sagesse sans salivation ni mauvaise haleine; traitée par le bleu de méthylène et rapidement guérie; chez un autre malade : un liseré gingival ressemblant au liseré saturnin; ils n'hésitaient pas à conclure que « le traitement au tartro-bismuthate de potassium et de sodium, déterminait la disparition rapide des tréponèmes des lésions ouvertes, et la cicatrisation de ces lésions en quelques jours. Il agissait sur l'adénopathie syphilitique primaire et secondaire, et influençait favorablement les accidents tertiaires ». Ils concluaient, en outre, que les résultats obtenus autorisaient, d'ores et déjà, l'application de ce mode de traitement.

Ces premières observations trouvaient une pleine confirmation dans la communication présentée, cette fois encore, à l'Académie des Sciences, le 17 octobre 1921, par

MM. L. Fournier et Guénot. Après avoir traité avec diverses préparations bismuthiques, en particulier avec le tartro-bismuthate de potassium et de sodium, 110 malades atteints de syphilis à ses diverses périodes, ces auteurs concluaient : « Nos recherches mettent en relief son action rapide et durable sur les manifestations diverses de la syphilis et particulièrement, — fait capital au point de vue de la prophylaxie sociale, — sur les manifestations contagieuses. (Aucun des malades atteints de chancre n'a présenté d'accidents secondaires). »

Quelques thérapeutes s'intéressèrent aussitôt à la nouvelle médication. L'école lyonnaise essaya bientôt le nouveau produit et, dès mars 1922, M. le professeur Nicolas, en son nom et en celui de MM. les docteurs C. Massia et J. Gaté, communiquait à la réunion dermatologique de Strasbourg, les résultats qu'il avait obtenus avec le « trépol » et « l'émétique de bismuth » des Usines du Rhône, dans sa clinique de l'Antiquaille.

De nouveaux traitements y ont été suivis depuis. Une nouvelle note sera présentée par ces expérimentateurs au prochain Congrès de Dermatologie de Paris.

Nous avons résumé dans notre thèse quelques observations que M. le professeur Nicolas a bien voulu nous confier.

Tout récemment, MM. les docteurs A. Marie et Fourcade ont présenté, à la Société de Médecine des Hôpitaux de Paris, leurs observations sur les syphilis nerveuses et les parasyphilis traitées avec le nouveau médicament. Si, dans les syphilis diffuses des centres nerveux (P. G.), ils n'ont pas obtenu d'effets appréciables, par contre, et conformément à ce qui avait été observé par MM. Four-

nier et Guénot, ils ont constaté l'action excellente du bismuth dans le cas de syphilis localisées de ces centres (notamment une gomme cérébrale, une paraplégie, deux hémiparésies et une aphasie).

Le 9 janvier 1922, enfin, MM. Sazerac et Levaditi présentaient à l'Académie des Sciences leurs observations sur l'emploi du bismuth dans la prophylaxie de la syphilis et concluaient que le tartro-bismuthate de K et de Na jouissait de propriétés préventives lorsqu'il était appliqué sous forme de pommade (sel 30 gr., vaseline lanoline à 30 gr.) sur la région infectée, de 1 à 4 heures après l'infection; il empêchait la maladie chez les animaux exposés à la contamination par contact sexuel; il agissait préventivement lorsqu'on l'injectait à petites doses dans le muscle (ces auteurs ont injecté dans le muscle du lapin 0 gr. 05 de tartro-bismuthate par kilogramme 3 heures après l'infection préputiale).

Ce sel, ainsi que le lactate de bismuth, administrés par la bouche, retardaient manifestement l'éclosion des lésions spirochéliennes, malgré l'absence d'action préventive définitive.

Voilà donc le résumé succinct des premières recherches faites sur le traitement de la syphilis par le bismuth. Mais il était à prévoir que d'autres sels que le tartro-bismuthate seraient expérimentés. Nous reparlerons plus loin de ces derniers. Nous devons pourtant, à ce sujet, signaler la note que MM. Sazerac et Levaditi ont présenté le 5 décembre 1921, à l'Académie des Sciences, sur l'action de certains dérivés du bismuth sur la syphilis, en particulier du citrate de bismuth ammoniacal; du lactate de bismuth soluble; de l'oxyiodo gallate de bis-

muth, du sous-gallate de bismuth qui paraît être le plus toxique parmi les produits essayés (il est possible que ce fait soit dû à la présence de la fonction phénol. Sazerac.) Dans cette note, les auteurs concluaient ainsi : « Parmi les composés bismuthiques dont nous venons de parler, le tartro-bismuthate de potassium et de sodium nous paraît le mieux indiqué au point de vue de la thérapeutique humaine. »

En terminant cet exposé, il nous paraît intéressant de signaler la communication faite par M. C. Milian, le 17 novembre 1921, à la « Société Médicale des Hôpitaux de Paris ». Cet auteur a démontré que l'ingestion de petites doses de bismuth empêchait l'éclosion des accidents d'intolérance mercurielle, au cours des traitements par injections intra-veineuses, intra-musculaires et par la voie buccale où, alors, il associait en cachets, le calomel au sous-nitrate de bismuth (Sublimé ou calomel 1 cgr., glycéro-phosphate de chaux 0 gr. 25, sous-nitrate de bismuth 1 gr.).

Le bismuth agirait non seulement contre la diarrhée, mais encore comme antidyspeptique, et contribuerait à prévenir la stomatite. M. Milian ajoutait : « Je crois également la médication buccale (mercure + bismuth) plus active que la médication buccale (mercure seul), parce que le bismuth ne se contente pas d'être un facteur de tolérance du mercure, mais ajoute ses propriétés tréponémicides propres à celles de celui-ci. Elle est supérieure aux médications buccales usuelles. »

Localisation du bismuth dans l'organisme.

Les sels de bismuth, solubles ou insolubles, se diffusent très rapidement dans tout l'organisme; toutefois, ingéré par voie stomacale, le médicament n'est absorbé qu'en faible proportion et beaucoup plus lentement.

Le bismuth se localise dans presque tous les tissus, surtout dans les épithéliums et les parois vasculaires. Orfila constate la présence du bismuth dans le sang et dans le foie des animaux sur lesquels il expérimente l'action physiologique de ce métal. Bergeret et Mayençon décèlent, avec le sulfocyanure de potassium, réactif très sensible, la présence du bismuth dans le foie, les reins, le sang, le cerveau, la rate, chez des animaux et des individus qui avaient ingéré du sous nitrate de bismuth. Lewald retrouve ce métal dans le lait d'une nourrice qui avait absorbé un gramme de sous-nitrate de bismuth. Meyer constate la localisation du bismuth dans les lymphatiques. Dalché et Villejean décèlent la présence de bismuth dans les reins, la rate, le cerveau, les glandes salivaires et, dosant le bismuth accumulé dans les différents organes d'un chien mort d'intoxication chronique, trouvent les chiffres suivants :

Foie : 2 mgr. d'oxyde pour 15 gr. d'organe.

Glandes salivaires : 6 mgr. d'oxyde pour 15 gr. d'organe.

Rein : 6 mgr. $\frac{1}{3}$ d'oxyde pour 15 gr. d'organe.

Rate : 9 mgr. $\frac{1}{2}$ d'oxyde pour 15 gr. d'organe.

Heert retrouve le bismuth dans les os. La présence du bismuth est décelée dans le liquide céphalo-rachidien, par le réactif de Léger, quelques heures après la première injection.

Le bismuth suit donc la règle commune à tous les médicaments, qui veut, qu'introduits dans l'économie animale, ceux-ci aillent imprégner tous les protoplasmes sans localiser leur action à un groupe cellulaire absolument défini.

Elimination.

La question de l'élimination du bismuth est de la plus haute importance. Elle permet, en effet, jointe à l'étude des symptômes d'intolérance, de déterminer la valeur du composé bismuthique employé, la posologie et la durée du traitement.

Introduit dans l'économie, le bismuth est éliminé d'une manière active par divers émonctoires : glandes salivaires, reins, paroi intestinale, foie, peau.

Dalinsky observe sa présence dans la salive; les expériences récentes ont montré que le bismuth apparaît dans celle-ci au bout de vingt-deux heures, quand on opère avec des sels solubles (citrate); au bout de vingt-quatre heures quand il s'agit de sels insolubles (tartrate et iodo-bismuthate de quinine) (Azoulay.)

Steinfeld et Meyer remarquent dans leurs expériences faites avec le tartrate double de bismuth et de soude, que l'élimination du bismuth est relativement rapide surtout à travers les reins. Après quinze heures, pour ces auteurs, l'élimination par cette voie est terminée; l'urine et le sang ne contiennent plus trace de bismuth. D'après les recherches modernes, l'élimination par l'urine com-

mence à se produire dix-huit ou vingt heures après l'injection, et se prolonge jusqu'à vingt et trente jours après un traitement correspondant à 2 gr. de bismuth environ.

En ce qui concerne l'élimination par les urines, nous avons été personnellement frappé par la coloration, puis, par le dépôt noir qu'ont présentés, quelque temps après l'émission, les urines, chez deux de nos malades traités par les sels de bismuth.

L'analyse de ce dépôt a montré qu'il s'agissait de sulfure de bismuth, et la précipitation de ce sel semblerait due d'après les expériences de M. Schwartz, à la fermentation des urines.

Bien que ne sachant pas, sous quelle forme décomposable par la fermentation, s'élimine le bismuth indoxylsulfate de Bi-Démelin), nous pouvons retrouver la présence de celui-ci même dans l'urine, ne présentant rien d'anormal, grâce au réactif de Léger (1 gr. de cinchonine transformée en nitrate et dissous avec 2 gr. d'IK dans 100 cc. d'eau). (Modification du réactif par M. Aubry, remplaçant cinchonine par quinine), qui permet avec son précipité rouge orange caractéristique de déceler le bismuth dans une solution qui n'en renferme que 1/500.000. Notons d'une façon générale, que les produits où l'on se propose de caractériser le bismuth doivent être au préalable calcinés, et que le réactif de Léger, ne donne rien, si l'on opère sur les liquides tels qu'ils sont recueillis.

Le tube digestif est aussi une voie importante pour l'élimination du métal. On constate la présence du bismuth dans les fèces. L'élimination n'est pas la même dans toutes les parties du tube digestif, et, tandis

que l'intestin grêle n'en élimine que de légères quantités, le gros intestin, au contraire, excrète la majeure partie du médicament à l'état de sulfure.

Remarque intéressante : lorsqu'on fait absorber des préparations sulfureuses au sujet, l'élimination du bismuth au niveau du tube digestif, est considérablement accélérée. On retrouve ce métal à l'état de sulfure, et à une grande proportion aussi bien dans l'estomac et l'intestin grêle que dans le gros intestin (Steinfeld et Meyer). De ce fait, on est en droit de conclure, au point de vue du traitement, qu'il y aurait intérêt à ajouter aux injections de bismuth, l'emploi d'eau sulfureuse ou de préparation sulfurées. Cette méthode est bien connue dans la cure de la syphilis par le mercure.

M. Fouilhoux, à l'hôpital Saint-Louis, a décelé dernièrement, la présence du bismuth dans la bile, le suc pancréatique et la sueur, présence niée par Steinfeld et Meyer.

Réagissant donc vis à vis du bismuth, comme envers tous les médicaments, l'organisme utilise pour s'en débarrasser, toutes les voies d'excrétion qu'il a à sa disposition. Remarquons, toutefois que, parmi que les voies d'élimination, l'émonctoire rénal constitue la plus puissante, et vu la possibilité d'une imperméabilité pour le bismuth, dans le cas de lésions rénales même légères, une prudence extrême est alors indiquée.

Toxicité.

Dans les premiers temps de son emploi, le bismuth cause des accidents gastriques graves observés par Pott. Keiner signale un cas de mort occasionnée par l'ingestion de sous nitrate de bismuth. Aussi ce médicament est-il considéré comme très toxique.

Puis, ce sont les travaux de Bretonneau, Monneret, Trousseau, Béchamp, Thompson, qui réhabilitent totalement le médicament et qui font attribuer tous les accidents observés à la suite d'ingestion de sous-nitrate de Bi. à la présence de substances étrangères toxiques, Pb. As, dans le sel ingéré. Le bismuth est alors considéré comme inoffensif.

Cependant, un ensemble d'expériences faites dans divers pays par des auteurs différents vient prouver surabondamment la toxicité du bismuth. Ces auteurs portent leurs recherches sur l'action physiologique des sels de bismuth solubles et insolubles. Ce sont les expériences d'Orfila, celles de Rabuteau avec le tritrate double de bismuth et de potassium, celles de Steinfeld et Meyer, en 1886, sur le tartrate double de bismuth et de Na. (Ceux-ci, pour déterminer l'action propre du bismuth, éliminèrent les phénomènes occasionnés par l'ac-

tion physiologique du tartrate de soude, en étudiant séparément celle-ci), celles de Balzer, en 1889, sur le citrate ammoniacal et l'oxyde de bismuth, celles de Dalché et Villejean avec le sous nitrate introduit directement sous la peau.

Tous les symptômes observés par ces auteurs leur font comparer l'action du bismuth sur l'économie animale, tantôt à celle de l'antimoine (Rabuteau), tantôt à celle du Pb et Hg (Balzer).

Il nous semble utile à ce propos de rappeler les symptômes d'intoxications, aiguës, suraiguës ou chroniques par le bismuth, qui ont été, comme on vient de le voir, signalées depuis longtemps déjà. Leur connaissance pourra mettre en garde les médecins qui seraient tentés d'employer des doses supérieures à celles indiquées ou de prolonger la médication au delà des limites prescrites. En 1917, la thèse de Brideaux indique les conclusions suivantes sur la toxicité du bismuth :

1° Il n'existe aucune analogie entre les intoxications survenant à la suite de l'usage interne et de l'usage externe du bismuth et de ses sels. Non seulement le mode d'emploi est assez différent, mais les accidents ne sont pas les mêmes et toute autre est leur pathogénie.

2° Dans l'usage interne, c'est-à-dire en thérapeutique et en radioscopie gastro-intestinales, les symptômes d'intoxication se déclarent quelques heures après l'introduction dans le tube digestif, par voie gastrique ou par voie rectale, d'une dose massive de sous-nitrate de bismuth. Le malade est pris de convulsions, de dyspnée, de cyanose excessive avec méthémoglobinémie, accidents d'ailleurs suraigus, car il meurt en quelques instants ou guérit rapidement.

Il s'agit d'une *intoxication par les nitrites* et non par le bismuth, nitrites qui sont élaborés aux dépens du sous-nitrate par certains microbes de l'intestin.

On voit donc les conditions nécessaires à l'apparition des accidents :

a) Le sel de bismuth employé doit avoir été le sous-nitrate.

b) Il doit avoir été donné à doses massives.

c) Il doit rencontrer dans l'intestin la flore microbienne capable de fournir des nitrites, condition toujours réalisée chez l'enfant.

d) Il doit être arrêté dans l'intestin pour que ces nitrites puissent être fournis en quantité suffisante à l'intoxication et rapidement résorbés (sténoses, malades gastro-entérostomisés, avec diverticules, lavements). Rappelons ici que l'intoxication par emploi du bismuth à l'intérieur, s'observe parfois sous une forme lente, identique comme symptomatologie, à l'intoxication externe.

3° Dans celle-ci (cas de plaies et de brûlures saupoudrées de sels de bismuth ; cas de fistules et de cavités suppurées, traitées par la méthode de Beck) les accidents généralement subaigus ou chroniques sont assez semblables à ceux produits par les autres métaux lourds : plomb, mercure. Ils consistent essentiellement en symptômes locaux réalisés par des lésions buccales (taches, liseré gingival, stomatite), suivis, si l'intoxication est plus profonde, par des phénomènes généraux pouvant porter sur toutes les fonctions de l'économie et se terminer par la mort en un temps variant de 1 à 15 jours.

Il suffit pour leur apparition qu'un sel quelconque de bismuth : sous-nitrate, carbonate, citrate, hydrate d'oxy-

de, sous-gallate, iodo-gallate, etc..., soit mis en contact avec un milieu alcalin et albumineux, comme par exemple, une plaie externe, une surface suintante. Il se produit alors un albuminate de bismuth soluble, qui est facilement résorbé.

Ce qui importe ici, ce n'est donc pas le sel employé, mais uniquement la quantité, la durée d'application et l'étendue de la surface résorbante.

L'intoxication d'origine externe a pour cause *le métal lui-même* et non l'acide (ou radical) du sel employé.

Comme nous le verrons plus loin, les accidents dus à la médication bismuthique par les injections des divers sels employés, rentrent nettement dans le cadre des accidents dus à la médication externe.

En consultant les mémoires publiés sur l'intoxication par le bismuth, il est difficile de préciser la dose toxique du médicament, car les nombres donnés ne correspondent nullement.

C. Lissonde, dans son travail sur la méthode de Beck, écrit : « Les accidents se sont produits dans un cas après l'injection de 10 grammes de pâte, le plus souvent après injection de 150 à 170 grammes. Il y a là certainement un coefficient individuel qu'il est difficile d'apprécier. »

Bideaux, dans sa thèse, relève une observation de Peuret, où celui-ci a constaté une intoxication mortelle chez une femme dont les voies d'élimination étaient intactes, après injection d'une dose minima, 15 grammes environ de pâte à 20 %.

Aussi, puisqu'il intervient un autre facteur que la dose employée, alors même que les voies d'élimination sont intactes, serions-nous partisan de tâter, au début, par

de petites doses, la sensibilité au médicament de chaque malade, même très bien portant.

Quoiqu'il en soit, le fait qu'il importe de signaler dès maintenant, c'est que les doses qui se sont montrées thérapeutiquement très actives, sont éloignées des doses toxiques. Avec les quantités de bismuth injectées, il n'a pas été donné d'observer d'accidents vraiment importants et durables d'intoxication.

Cet intervalle qui existe entre les doses thérapeutiques actives et les doses toxiques constitue un des avantages des composés bismuthiques, que ne possèdent pas les arsénicaux, avec lesquels, pour avoir un effet, on côtoie la dose dangereuse.

Nous signalerons, en terminant, que la toxicité des divers composés utilisés en syphilithérapie est variable, et que ce degré même de toxicité joint à l'élément douleur ont donné naissance à la lutte entre partisans des sels solubles et insolubles.

C'est ainsi que MM. Fournier et Guénot ont, en raison de sa toxicité, rejeté l'emploi du tartro-bismuthate soluble, préconisé en particulier par MM. Jeanselme et Pomaret. Les partisans des sels solubles affirment qu'une bonne technique, mettant à l'abri de la piqure d'un vaisseau, évite les dangers d'intoxication et que les injections des produits solubles, tout en écartant l'embolie possible avec les injections de sels insolubles, sont bien moins douloureuses que ces dernières.

Aperçu chimique sur la question des émétiques bismuthiques.

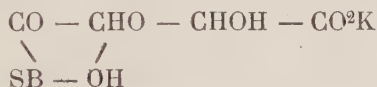
Puisque le tartro-bismuthate de potassium et de sodium a été le sel généralement employé, puisqu'il paraît pour les auteurs « le mieux indiqué au point de vue de la thérapeutique humaine », il nous a paru intéressant de fournir un aperçu chimique sur la question des émétiques bismuthiques (dérivés bismuthiques de l'acide tartrique, tartrates, tartro-bismuthates ou bismuthotartrates, tartrates basiques, etc...).

On appelle émétiques des composés résultant de l'union d'un bitartrate, avec un oxyde métallique. Depuis la découverte de l'émétique d'antimoine, par Adrien de Mynsicht, vers 1631, la constitution de ces corps a fait l'objet de nombreuses recherches.

Jungfleisch, qui a proposé la formule généralement admise, $\text{COOH} - \text{CHOH} - \text{CH}(\text{OSBO}) - \text{COOK}$, « le tartro-bismuthate de potassium et de sodium peut alors être formulé : $\text{CO}^2\text{K} - \text{CH-O-BiO} - \text{CHOH} - \text{CO}^2\text{Na}$ », fait remarquer que « les émétiques ne sont pas des tartrates, car ils ne précipitent pas par les sels de calcium, ce que font les tartrates solubles. Ce ne sont pas non plus

des sels de l'oxyde métallique considéré, car l'eau ne les décompose pas. Il faut donc les considérer comme des sels alcalins, d'un acide antimonio (ou bismutho, ou arsénio, etc...) tartrique (Soc. Chim., t. 40, p. 98, 1883; Chimie générale de Berthelot et Jungfleisch : Art. Émétiques, t. II, p. 313). Cette façon de voir a été confirmée par la préparation d'émétiques boriques et arseniques, avec lesquels on conçoit difficilement l'existence de sels doubles. De plus, la préparation des émétiques est fonction du temps comme l'éthérification, alors qu'elle devrait être instantanée dans l'hypothèse d'un sel double. (Adam, *Journal de pharmacie et de chimie*, 5^e série, t. 30, p. 148, 1894.)

Plus récemment, Bougault (*Bulletin de la Société chimique*, t. 35, p. 338, 1905) a proposé la formule :



d'après laquelle l'émétique serait à la fois sel et éther de l'acide antimonieux.

Signalons encore que Baudran (thèse de doctorat en pharmacie, Paris 1900) faisait une distinction entre les émétiques vrais et les émétiques dérivés.

Quoi qu'il en soit, un grand nombre de composés analogues ont été préparés à partir de l'acide tartrique et d'autres oxydes tels que ceux de bismuth, cobalt, manganèse, fer, chrome, étain, aluminium, titane, uranium, thorium, et les acides arsénieux, borique, molybdique, tungstique, etc... (voir Wurtz, deuxième supplément, acide tartrique). Dans tous ces composés, le métal est plus ou moins masqué à ses réactifs habituels.

Les applications du bismuth dans la thérapeutique de la syphilis ont appelé l'attention sur son émétique dont l'emploi présente des avantages. On sait, en effet, que les sels solubles de bismuth, en particulier le nitrate et le chlorure, sont dissociés en solution aqueuse avec formation d'un sel basique, sous-nitrate ou oxychlorure, qui précipite avec mise en liberté d'acide. L'émétique de bismuth, au contraire, donne facilement des solutions neutres et parfaitement limpides à toutes les concentrations. C'est une des raisons qui en ont fait préférer l'emploi.

Les combinaisons de l'acide tartrique et du bismuth, émétiques et analogues, ont été l'objet de nombreux travaux. Nous allons passer les principaux en revue.

Après les recherches de Schwarzenberg (1897), Schneider (1860), Kuno Frisch (1866), Hans Meyer (1886), B. Fischerat, Gürtner (1894), Baudran, en 1900, consacra une thèse de doctorat en pharmacie à l'étude des émétiques. Il refit les expériences de Schwarzenberg et de Schneider, et prépara à son tour un émétique vrai de bismuth, à partir de l'acide tartrique, du sesquioxyde de Bi. hydraté et de la potasse. Ce corps, peu soluble dans l'eau froide (1/80) est insoluble dans l'eau chaude. Il conserverait une fonction acide permettant de le dissoudre dans les alcalis; sa formule serait $\text{CO}^2\text{H} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHO} (\text{BiO}) \cdot \text{CO}^2\text{K} + 1/2 \text{Aq}$ (*Annales de physique et chimie*, 7^e série, vol. 19, p. 50).

Le travail de Baudran a été l'objet de nombreuses critiques.

Montemartini (*Gazetta chimica Italiano*, t. 30, p. 442, 1900) a préparé un tartrate soluble de bismuthyle et de potasse, en faisant bouillir de l'oxyde de Bi. calciné avec

du bitartrate de K. Le sel obtenu, soluble dans l'eau et précipitable par l'alcool, répond à la formule : $\text{COOK} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOBiO}$. Il diffère des sels de Schwarzenberger, de Schneider et de Baudran en ce qu'il est neutre au congo et à la phthaléine et incapable, par conséquent, de se combiner à une deuxième molécule d'alcali.

Comme autres corps se rapprochant des émétiques, il faut citer le tartrate de bismuth obtenu par Vanino et Hartl par action d'acide tartrique sur une solution de nitrate de bismuth et de mannite (*Journ, prakt. chemie* (2), 74, 1906, p. 243).

C'est par une réaction du même genre que Cowley prépare ses bismutho-tartrates alcalins. Dans un article intitulé : « Organic salts of bismuth With Alcalis », paru dans *The Chemist and Druggist*, LXXXII, p. 212, 1913, il décrit un tartrate de bismuthyle qui se comporte comme un acide mono-basique. Ce corps est obtenu en ajoutant du sel de Seignette à du nitrate de bismuth maintenu en solution aqueuse par un excès d'acide nitrique. On a ainsi un précipité qui se dissout dans la soude en donnant une solution neutre et limpide. Cette solution peut être stérilisée dans l'autoclave; elle est stable en présence des solutions salines diluées et du sérum. Elle précipite pourtant par les sels de calcium, l'alcool et les acides, sauf l'acide tartrique.

MM. Sazerac et Levaditi, Fournier et Guénol ont employé pour leurs expériences un produit préparé par la méthode de Cowley.

C'est un produit qui renferme environ 50 % de bismuth. D'autre part (Sazerac), si l'on recueille le précipité obtenu au cours de la préparation, au lieu de le dis-

soudre dans les alcalis, on obtient, après lavage et dessiccation, un produit qui renferme environ 55 % de bismuth et peut être utilisé en solution dans l'huile.

Parmi les diverses préparations bismuthiques préparées aujourd'hui en France pour l'expérimentation, nous citerons en particulier un composé dénommé « Emétique bismutho-sodique » (1) avec lequel nous avons fait la majeure partie de nos expériences. C'est un sel *hydraté* dont les solutions, comme celle de Cowley, résistent à la stérilisation à 130° et sont peu sensibles à l'action des solutions salines diluées et du sérum; contrairement à celles de Cowley, elles ne renferment pas de traces de nitrates.

Le même sel déshydraté et insoluble, convient à la préparation de suspensions huileuses. Peu sensible à la chaleur, il est partiellement réduit avec coloration rouge par une exposition prolongée aux rayons solaires.

On (2) a préparé également, à partir d'acide bismuthotartrique, des sels de potassium, d'ammonium et de différentes bases organiques, méthylamine, pipérazine, diéthylamine, etc... Le sel de cette dernière, en solution aqueuse est particulièrement stable et résiste encore mieux que les bismutho-tartrates alcalins à l'action des solutions salines assez concentrées et de l'alcool à 80 %.

L'examen des données précédentes et des résultats déjà obtenus, des expériences en cours, nous donne évidemment l'impression qu'un grand nombre de dérivés du bis-

(1) Usines du Rhône.

(2) Usines du Rhône.

muth, appartenant aux différentes séries de la classification chimique, doivent être doués d'un pouvoir antisypilitique plus ou moins énergique (Voir composés bismuthiques utilisés).

On pourra sans doute déterminer, par la suite, les relations possibles entre les degrés d'activité, de toxicité de ces dérivés et leur constitution chimique. On pourra sans doute aussi montrer dans quel sens peut influer au point de vue de l'activité et de la toxicité, la constitution d'une molécule dont la structure serait analogue à celle de certains dérivés de l'arsénobenzène, mais où l'arsenic serait remplacé par le bismuth (Sazerac).

Remarquons en terminant que la stabilité *in vitro* des dérivés bismuthiques expérimentés présente, au point de vue de la thérapeutique humaine, un avantage notable sur les arsénicaux.

Composés bismuthiques utilisés.

Nous avons expérimenté, avec M. le docteur Moutot, les solutions suivantes :

Au début, le tartro-bismuthate de potassium et de sodium préparé par les laboratoires Chenal et Douilhet, sur les indications de MM. Sazerac et Levaditi, et connu sous le nom de « Trépol ». Le Trépol est délivré en ampoules de 3 cc., stérilisées à 120°, renfermant par centimètre cube 0 gr. 10 de substance active en suspension huileuse. Il existe aussi, sous forme de pommade et topique pour le traitement externe.

Nous avons ensuite employé un composé analogue l' « Emétique bismutho-sodique » des Usines du Rhône, en suspension huileuse à 10 %. Ce produit est livré en ampoules de 3 cc. stérilisées à 120°. Comme dans les ampoules précédentes, quelques boules en verre y sont placées pour faciliter l'émulsion du médicament. Dans les deux cas on devra agiter convenablement l'ampoule pendant environ 1' avant de l'ouvrir, de façon à ce que le mélange soit parfait. Pendant l'hiver en particulier, il est recommandé de chauffer légèrement les ampoules au bain-marie afin de rendre l'émulsion plus homogène.

Les Usines du Rhône ont mis ensuite à notre disposition « L'Emétique bismuthique » solution « M. C. » à 5 %, légèrement teintée en brun et qui renferme du gaïacol. Le gaïacol a pour effet d'atténuer la douleur consécutive à l'injection. (La plupart de nos expériences ont été faites avec ce produit.) Puis « l'Emétique bismuthique » incolore, solution « M. N. » à 5 %. Enfin, dernièrement, le bismuth colloïdal qui contient 0,0015 de Bi. par centimètre cube et peut être injecté dans les veines à raison de 1, 2, 3, 4 cc. Nous n'avons pas utilisé ce dernier produit.

MM. Lacapère et Galliot ont dernièrement employé (Soc. Franç. de Dermat. et Syph., 11 mai 1922) un composé analogue, « l'ionoïde de bismuth ». Celui-ci est présenté en ampoules de 4 cc. et chaque centimètre cube contient 2 mgr. 2 de bismuth ; les malades reçurent un total de 20 à 25 injections intraveineuses tri-hebdomadaires, sans aucun phénomène d'intolérance ; la stomatite fut rarement observée et les résultats thérapeutiques furent très satisfaisants.

Signalons encore comme produit expérimenté par nous-même, le « quinio-bismuth » en suspension huileuse, vendu en ampoules de 3 cc., où sont placées deux perles de verre. Ce produit, d'un beau rouge vermillon, renferme 0 gr. 10 d'iodo-bismuthate de quinine par centimètre cube.

Nous pensons qu'il est intéressant de citer ici les noms des spécialités qui, à notre connaissance, figurent déjà dans l'arsenal thérapeutique, et qui peuvent être prescrites par le corps médical, bien que nous n'ayons pas eu le loisir de les expérimenter.

Le « *Luatol* », fabriqué par les établissements Poulenec, est aussi à base de tartro-bismuthate de potassium et de sodium. Il existe sous deux formes : 1° *Luatol* soluble constitué par du tartro-bismuthate en solution aqueuse stérilisée sans addition d'anesthésique ni d'antiseptique. Dose active 0 gr. 10 de sel bismuthique. Ce dernier produit a été employé avec d'excellents résultats par MM. les docteurs Moutot et Junquet. 2° *Luatol* insoluble, suspension huileuse de tartro-bismuthate aux mêmes doses actives que le *Luatol* soluble.

Le « *Curalues* », du D^r Lafay, rentre dans cette même catégorie. Il est également présenté sous deux formes : 1° *Curalues* soluble, contenant 0 gr. 05 de tartro-bismuthate par ampoule, dissous dans un soluté hypertonique sucré (saccharose). 2° *Curalues* insoluble, constitué par une suspension du dérivé bismuthique dans un excipient oléo-lanolinisé, camphré, gaïacolé.

Citons encore les « *Ampoules de tartro-bismuthate de potassium et de sodium Fraissé* », contenant par ampoules de 5 cc., 0 gr. 25 de sel bismuthique en suspension huileuse.

Le « *Muthanol* » fabriqué par le laboratoire Lemay, à Neuilly, est une suspension huileuse dosée à 0 gr. 10 par ampoule d'oxyde de bismuth.

Le « *Bismhydrat* » Lancosme, présenté en comprimés et destiné au traitement interne, réalise une association médicamenteuse qui vient d'être mise à l'ordre du jour : sous-nitrate de bismuth chimiquement pur et chlorure mercurieux.

M. Jeanselme utilise une préparation dont la formule est la suivante :

Emétique de bismuth 0 gr. 10;

Solution aqueuse de glucose à 15 % additionnée de
1,5 % de phénol ordinaire, Q. S. pour 1 cc. 2.

La dose employée est de 0 gr. 10, renouvelée tous les deux jours.

Enfin, M. Huerre a expérimenté un amalgame de mercure et de bismuth. C'est en somme une huile grise, dans laquelle 1/20 de centimètre cube, soit une division de la seringue de Pravaz, contient 2 cgr. d'amalgame, c'est-à-dire 15 mgr. de bismuth et 5 mgr. de mercure. On peut gâïacoler ou camphrer cette huile suivant la technique habituelle employée pour les injections mercurielles intramusculaires. La teneur en bismuth du tartro-bismuthate de soude et de potasse étant de 48 % (pour la formule $\text{CO}^2 \text{K-CH-O-BiO-CHOH-CO}^2 \text{Na}$), la quantité de bismuth injectée pour 20 cgr. de tartro-bismuthate dose généralement employée, est de 0 gr. 096. Pour avoir l'équivalent en bismuth, il faut donc injecter six divisions de la seringue de Pravaz, de l'huile à l'amalgame de bismuth et donner ainsi en même temps 3 cgr. de mercure; ce qui, *a priori*, pourrait paraître osé. Pourtant, plusieurs centaines d'injections auraient déjà été pratiquées à des doses atteignant 10 cgr. d'amalgame; il n'y aurait point de douleur, pas de réaction locale, pas de stomatite, ni de gingivite, même chez les intolérants habituels au mercure (Huerre). Les résultats cliniques ne sont pas évidemment encore assez nombreux pour qu'on puisse actuellement indiquer la place que pourra tenir la double médication mercurielle et bismuthique dans le traitement de la syphilis.

Signalons en terminant que MM. Grenet et Drouin ont expérimenté, parmi les sels de bismuth, un dérivé phénolique. Une injection intraveineuse de 10 cg. serait bien supportée par un lapin de 3 kilogr. Par sa faible toxicité, ce dérivé se distinguerait de la plupart des sels de bismuth et en particulier du tartro-bismuthate. Chez l'homme, ces auteurs ne l'ont employé qu'à faible dose, ne dépassant pas 10 cg., tant par la voie intraveineuse que par la voie hypodermique (tous les deux jours). L'injection intraveineuse de 10 cg. déterminerait d'une manière inconstante une douleur immédiate, vive et passagère, dans la mâchoire. Sous le rapport de l'activité thérapeutique, la voie veineuse ne semblerait pas supérieure à la voie hypodermique (Académie des Sciences, 27 février 1922).

On expérimente aussi actuellement, de nouvelles combinaisons métalliques où le bismuth est associé au mercure et à d'autres métaux.

Manuel opératoire.

Le manuel opératoire est le même que pour les autres injections intramusculaires. Nous le décrirons en détail car ceux-ci sont d'une importance capitale. C'est souvent par le manque d'observation de ces détails que les sujets qui viennent périodiquement recevoir leur injection, finissent, en appréhendant tellement cette dernière, par perdre confiance.

Comme instruments, une seringue type Pravaz, par exemple; l'aiguille, qui devra être en platine, aura une longueur de 5 à 6 cm., sera assez fine et à pointe très effilée, pour que l'injection soit moins douloureuse. (On peut d'ailleurs obvier à l'émoussement de la pointe, en possédant une petite pierre à repasser, sur laquelle il est facile d'aiguiser chaque jour son aiguille). On veillera aussi à ce que les aiguilles usagées ne possèdent aucune fissure.

Le lieu d'élection est la région fessière. On adoptera comme zone la plus favorable, pour éviter les blessures du sciatique, la zone décrite par Ravaud et Sicard : si le malade est debout, on injectera au-dessus d'une ligne horizontale passant par le sommet du sillon interfessier; si

le malade est assis, à cheval sur une chaise, on pourra injecter dans toute la région des fesses ainsi découvertes. Tous les points sont bons dans cette zone, à la condition qu'on choisisse l'endroit le plus charnu. Nous pratiquons alternativement l'injection dans une fesse et dans l'autre, et chaque piqûre est suffisamment espacée de la précédente.

Le point d'injection marqué à l'iode, toutes les précautions d'asepsie remplies, l'injection se pratique de la manière suivante : l'aiguille est d'abord enfoncée seule, perpendiculairement, et surtout lentement pour éviter de faire casser l'aiguille dans la fesse. La traversée de la peau seule est douloureuse; afin de faciliter l'introduction, on tend légèrement la peau entre le pouce et l'index gauche. L'aiguille introduite on attend 15 à 30 secondes pour s'assurer qu'il ne s'écoule pas de sang dans sa lumière; sinon, on aurait pénétré dans une veine; dans ce cas, il faudrait retirer un peu l'aiguille sans la sortir de la peau et la repiquer un peu plus loin dans le muscle; pour plus de sûreté, on pourra pratiquer avec une seringue vide une légère aspiration qui ne devra pas ramener de sang. Ces précautions sont essentielles, si nous nous rappelons qu'une injection intraveineuse de 10 centigrammes de tartro-bismuthate soluble entraîne la mort instantanée chez le lapin. (Chez l'homme, une menace de syncope a été signalée au cours même d'une injection pratiquée à tort, après l'issue de quelques gouttes de sang.) Ceci fait, on adapte alors à l'aiguille la seringue chargée et expurgée d'air, puis on pousse l'injection très lentement. Pour empêcher l'écoulement dans les tissus superficiels des dernières gouttes du liquide, Duhot con-

seille d'injecter quelques gouttes d'air. Il est plus simple d'opérer d'abord un retrait lent de l'aiguille pendant 1 cm. environ, puis une ablation rapide ou, plus simplement encore, d'obturer avec le doigt l'orifice libre de l'aiguille. On évitera tout massage consécutif.

Posologie.

Il n'est pas encore possible de fixer d'une façon définitive la posologie du bismuth comme agent spécifique.

MM. Fournier et Guénot ont d'abord essayé d'employer le bismuth comme l'arsenic à doses croissantes; mais ils ont bientôt dû y renoncer, les risques de stomatite étant beaucoup trop grands aux doses de 40 centigrammes. Aussi conseillent-ils de ne jamais dépasser 30 centigrammes pour une seule piqûre et pratiquent-ils la méthode suivante, adoptée d'ailleurs généralement par les divers thérapeutes avec quelques variantes :

1° Pour une première cure d'attaque, injecter, dans le mois, 2 à 3 gr. de bismuth, soit une moyenne quotidienne de 10 cgr. Ceci peut se réaliser pratiquement en faisant après deux ou trois injections à 0 gr. 20, tous les trois jours, une injection bi-hebdomadaire de 30 cgr.

2° Après cette première cure, on pourra, ou continuer le traitement, mais avec une seule injection hebdomadaire de 20 ou 30 cgr., ou suspendre le traitement un mois pour le reprendre ensuite comme au début.

Une troisième, une quatrième, une cinquième série d'in-

jections seront faites ensuite à des intervalles variables (deux à quatre mois).

Pour obvier aux inconvénients qui nous ont paru résulter de cette thérapeutique peut-être un peu trop massive, nous avons essayé, avec M. le professeur Nicolas et M. le docteur Massia, de trouver une dose minima, par conséquent à l'abri le plus possible d'accidents, et suffisamment thérapeutique.

Nous conseillons de suivre le traitement suivant :

1° Avec la forme soluble : les injections seront faites tous les deux jours. Les trois ou quatre premières injections pourront être de 0 gr. 10 ; les suivantes ne seront que de 0 gr. 05. Nous faisons douze à quinze injections de suite, ce qui représente 0 gr. 90 à 1 gr. de bismuth au plus pour la première cure.

2° Avec les suspensions huileuses, injection de 0 gr. 20 une fois par semaine, six à sept fois de suite, ce qui fait 1 gr. 20 à 1 gr. 40 de bismuth.

Les séries suivantes pourront être faites avec les mêmes périodes de repos que par la méthode Fournier-Guénot, et pratiquées aux doses indiquées pour la première cure.

La forme soluble qui nous a paru plus active que la forme insoluble sera réservée aux malades d'hôpital ou aux oisifs. Les injections huileuses pratiquées seulement une fois par semaine pourront éviter une perte de temps précieuse pour certains malades.

Signalons en terminant que, chez des hérédosyphilitiques âgés de quelques mois, la dose de 2 à 3 centigr. de quinio-bismuth ou de 1 à 2 centigr. de bismuth métallique précipité, deux fois par semaine, a été parfaitement tolérée (Fournier).

Nous rappellerons ici qu'avant de commencer tout traitement, il est nécessaire de bien examiner l'état général du malade, de rechercher l'albumine et le sucre dans les urines, enfin d'inspecter attentivement sa bouche et ses dents et de lui prescrire les soins voulus (traitement des dents cariées, ablation des chicots). Une hygiène minutieuse de la bouche devra d'ailleurs être instituée pendant toute la durée du traitement. Nous conseillons de donner aux malades en traitement, soit un peu d'eau sulfureuse, soit un peu de soufre, matin et soir.

Nous ne saurions trop recommander une technique très minutieuse.

Accidents.

Les accidents observés jusqu'ici par les expérimentateurs de la nouvelle méthode thérapeutique sont, d'après les conclusions mêmes de M. A. Fournier, d'importance minime et tout à fait incapables de faire obstacle à l'emploi du bismuth dans le traitement de la syphilis.

Nous résumerons dans ce chapitre tous les accidents signalés jusqu'ici, en ajoutant quelques remarques personnelles.

Phénomènes généraux. — M. Milian, le premier, a constaté des phénomènes généraux à la suite des injections de bismuth : fatigue générale, anorexie, céphalée, accidents d'ailleurs habituellement peu marqués.

Pourtant il a rapporté deux cas de syndrome aigu, comparable à la colique mercurielle, dont il a observé les deux types : thoracique, abdominal, celui-ci ayant été pris, en ville, pour une appendicite, par un médecin non prévenu.

Souvent aussi, chez les malades de la ville qui se fatiguent en continuant à vaquer à leurs occupations, il a constaté que le visage s'altérait et se présentait pâle,

blafard, « d'une blancheur bismuthique », ce qui donnerait au patient traité par le bismuth un faciès caractéristique. La fièvre à 38° , $38^{\circ}5$, accompagnerait d'ordinaire ces phénomènes généraux.

MM. L. Fournier et Guénot ne signalent seulement que quelques cas où il se produisit, le lendemain de l'injection, une élévation de quelques dixièmes de degré, accompagnée d'un peu de fatigue et de courbature. M. Azoulay fait remarquer que, même dans les cas de stomatites partielles et de stomatites moyennes généralisées (comme nous le verrons plus loin, cette dernière lésion est la plus grave des accidents observés), l'état général n'est pas atteint, bien qu'il existe une légère élévation de température ($37^{\circ}5$ - $37^{\circ}8$), avec un état saburral des voies digestives.

En ce qui concerne les fonctions digestives, celles-ci ne sont, d'après M. L. Fournier, en aucune matière troublées. « Seul, un diabétique ayant reçu six injections, a été atteint d'un ictère catarrhal, à évolution bénigne, qui n'était d'ailleurs peut-être nullement dû au bismuth » (L. Fournier).

Un assez grand nombre de malades maigriraient un peu, au cours du traitement, pour reprendre ensuite leur poids normal.

Certains malades traités à la clinique de l'Antiquaille ont, eux aussi, présenté quelques phénomènes généraux (fièvre, dépression générale légère, douleurs généralisées rhumatoïdes).

Pour notre part, dans tous les cas traités, nous n'avons observé ni céphalée, ni courbature, pas plus que de l'anorexie. Au contraire, les malades accusaient un appétit

meilleur qu'avant le traitement et une digestion parfaite. Nous avons affaire, il est vrai, à des malades jeunes, en traitement à l'hôpital et soumis au repos.

Vision. — M. Balzer ayant signalé sur des animaux intoxiqués par le bismuth, la présence d'opacités cornéennes, on a recherché si des accidents analogues se produisaient dans le cours du traitement. M. Cantonnet a examiné un certain nombre de malades que M. L. Fournier avait soumis à son examen au cours ou à la fin de leur traitement; dans aucun cas, la moindre altération de l'œil n'a été observée.

Fonction rénale. — Malgré ces observations relativement heureuses, il est pourtant une fonction de l'économie qui n'échappe pas à la toxicité du bismuth, aux doses employées aujourd'hui : c'est la fonction rénale.

La polyurie a été constatée par tous les auteurs. Chez les malades que nous avons observés, le taux des urines montait régulièrement à 2.500 ou 3.000 cc., en général après la troisième injection seulement, pour diminuer progressivement jusqu'à la piqûre suivante et reprendre alors le taux assez élevé de 2.500 à 3.000 cc.

La présence d'albumine a été constatée par divers thérapeutes. M. Cl. Simon cite une malade traitée par le trépol qui a présenté 10 gr. d'albumine. MM. Lévy-Bing, Hudelo, Gschwind, ont noté également plusieurs faits d'albuminurie massive à la suite d'injections de tartro-bismuthate. Par contre, MM. Fournier et Guénot font remarquer (ils avaient alors fait déjà 3.500 injections) la très grande rareté de l'albumine dans les urines émi-

ses, et la minime quantité de cette albumine quand celle-ci existe. Même dans les cas de stomatite ulcéreuse, il n'y a, pour M. Azoulay, ni albuminurie ni cylindrurie. Une de nos observations vient à l'appui de ces faits. D'un autre côté, la teneur du sang en urée est restée normale dans les quelques cas où la recherche en a été pratiquée.

Pour notre part, nous n'avons constaté qu'une seule fois un nuage très léger d'albumine, disparu le lendemain et qui n'a pas fait arrêter le traitement.

Les quelques cas d'albuminurie observés à l'Antiquaille furent aussi très bénins et ne firent pas suspendre le traitement. Une albuminurie légère préexistante au traitement ne fut pas sensiblement influencée par ce dernier.

Pour M. le docteur Massia, la proportion d'albuminuries observées au cours du traitement, serait d'environ 20 % avec les doses fortes. Elle serait considérablement réduite avec les doses faibles et l'albuminurie apparaîtrait généralement dans ce cas à la huitième ou dixième injection.

Peut-être dans les cas d'albuminurie considérable signalés par MM. Hudelo, Cl. Simon, le fonctionnement rénal n'était-il pas normal antérieurement au traitement.

Stomatite. — Il nous reste maintenant à parler de l'accident le plus fréquent relevé au cours du traitement : la stomatite.

L'identité des symptômes des diverses formes de stomatites a été depuis longtemps observée en clinique. Les observations de Gillette, Gallard, Lamothe, Ménétrier et Bouchaud, montrent la presque impossibilité de poser

un diagnostic ferme en l'absence complète de commémoratifs. Castillon, dans sa thèse (1919) expose nettement la question et, comparant les diverses stomatites groupées alors sous le nom de toxiques : à savoir les stomatites mercurielles, bismuthiques, saturnines, arsénicales et phosphoriques, il les confond toutes dans le même tableau clinique qui est aussi celui de la stomatite ulcéro-membraneuse de Vincent.

Etiologie. Pathogénie. — Etudiant les diverses théories pathogéniques des stomatites, à savoir : théories toxique, mécanique, théorie microbienne, théorie fuso-spirillaire, c'est celle-ci qu'il reconnaît à la base de l'affection étudiée par lui : la stomatite mercurielle. Les expériences de Leblaye et Legarde sont d'ailleurs démonstratives à cet égard. La stomatite mercurielle ulcéreuse expérimentale est impossible à produire sur le lapin qui est réfractaire à l'association fuso-spirillaire, tandis que chez le chien, on peut la produire très facilement.

C'est aussi dans la théorie fuso-spirillaire que réside la pathogénie de la stomatite bismuthique.

L'examen des frottis au niveau de la gingivite, ou des ulcérations buccales, montre bien l'existence de la symbiose fuso-spirillaire, à laquelle s'associent les diverses cocci, saprophytes de la cavité buccale. C'est en rompant « l'équilibre biologique » du milieu buccal que le bismuth arrive à « faire sortir » l'association fuso-spirillaire.

Deux facteurs paraissent conditionner les lésions buccales : les doses médicamenteuses employées et l'état antérieur de la bouche et des dents.

Voici les expériences rapportées par MM. Milian et Périn qui montrent bien la diversité des résultats obtenus avec des traitements différents. Les malades ont été traités exclusivement par le tartro-bismuthate insoluble. Dans une première série portant sur 30 malades, ces expérimentateurs pratiquèrent une dose moyenne de 20 centigrammes répétée tous les deux jours en injections intra-musculaires jusqu'à concurrence de 10 à 20 suivant les cas.

A ces doses, ils ont observé la stomatite avec une fréquence très grande à peu près identique dans l'un ou l'autre sexe :

Liseré gingival chez tous les malades traités, soit dans une proportion de 100 %.

Liseré avec gingivite dans....	47 % des cas.
Taches pigmentaires dans....	56 % des cas.
Ulcérations circonscrites dans.	30 % des cas.
Stomatite diffuse dans.....	6 % des cas.

Dans une deuxième série portant sur 20 malades, MM. Milian et Perin ont pratiqué la même dose de 20 centigrammes à des intervalles plus éloignés, tous les trois jours environ. :

A ces doses, les lésions observées ont présenté une fréquence moins grande et le pourcentage a été le suivant :

Liseré gingival dans.....	95 % des cas.
Liseré avec gingivite dans....	25 % des cas.
Taches pigmentaires dans....	40 % des cas.
Ulcérations circonscrites dans.	10 % des cas.
Stomatite diffuse.....	0 % des cas.

De plus, les lésions observées au cours de cette deuxième série, ont été dans leur ensemble moins intenses et plus tardives.

M. Azoulay soutient la même thèse et déclare en particulier qu'une dose totale de 3 gr. injectée à raison de 20 centigrammes tous les trois jours, n'a même que très rarement la stomatite; une dose de 50 centigrammes en une fois, la produit presque à coup sûr.

Nos observations et celles de la clinique de l'Antiquaille viennent à l'appui de ces faits, puisqu'ayant employé des doses moindres et plus espacées que les expérimentateurs parisiens, nous n'avons observé le liseré qu'un petit nombre de fois (liseré qui serait constant pour certains de ces derniers), et nous n'avons vu que deux cas de stomatite partielle ulcéreuse pseudo-membraneuse, survenus d'ailleurs dans des conditions spéciales.

La stomatite bismuthique se serait, au contraire, produite avec des doses supérieures dans 30 à 40 % des cas traités (Jeanselme, Hudelo, Cl. Simon, Soc. de Dermatologie, 12 janvier 1922).

Bien que M. Hudelo signale des faits de stomatites sphacéliques qui ont éclaté chez des malades dont la dentition était en parfait état, sans dépôt tartrique marqué, bien que M. Babzer rappelle ses observations faites jadis sur les animaux où la stomatite se déclarait parfois sur une bouche saine, on ne peut nier que l'état antérieur de la bouche et des dents n'intervienne également au premier chef, dans la genèse des lésions. Pour M. Milian, la topographie de celles-ci est, en général, calquée sur celle des altérations dentaires préalables et, de même que pour

la stomatite mercurielle, la stomatite bismuthique est sous la dépendance directe des lésions buccales et dentaires. Aussi serait-elle pour cette raison moins fréquente dans la clientèle de ville que chez les malades d'hôpital aux dents abimées et sans hygiène buccale.

Une de nos observations montre bien cette influence de l'état antérieur de la bouche et des dents. Les lésions buccales observées à la clinique de l'Antiquaille sont, elles aussi, apparues dans la presque totalité des cas, au niveau de dents cariées ou de chicots.

Ces diverses notions nous amènent finalement à la suite de M. Azoulay à identifier l'étiologie et la pathogénie de la stomatite bismuthique à celle des autres stomatites. C'est une affection toxi-septique : toxique au point de vue étiologique, septique au point de vue pathogénique, reconnaissant comme causes prédisposantes : 1° un état défectueux de la bouche et des dents ; 2° des doses médicamenteuses trop élevées ou trop rapprochées.

Anatomie pathologique. — Les différentes biopsies pratiquées par les expérimentateurs ont amené ceux-ci à conclure que le pigment de la stomatite était du bismuth (il présente, en effet, les réactions habituelles de ce métal). Celui-ci lancé dans la circulation générale, vient se loger dans les capillaires intra-dermiques où il est ultérieurement résorbé, respectant entièrement l'épithélium de revêtement.

Tableau clinique. — Nous avons signalé au début de ce paragraphe l'identité des différentes formes de stomatites toxiques, en particulier des stomatites mercu-

rielles et bismuthiques, identité étiologique, pathogénique, clinique. Pourtant, sur ce dernier point, les auteurs sont d'accord pour reconnaître à la stomatite bismuthique quelques caractères la différenciant de la stomatite mercurielle.

Quelle est donc l'évolution de la stomatite bismuthique ? On peut distinguer deux ordres de lésions : des lésions pigmentaires correspondant à l'étape d'imprégnation des muqueuses par le bismuth et des lésions inflammatoires ou de stomatite vraie.

Dans un premier stade apparaissent les pigmentations dont la localisation la plus fréquente siège le long du bord libre de la gencive inférieure : c'est le liseré gingival bismuthique. La date d'apparition de ce dernier est des plus variable. Constaté généralement par M. Milian, après la douzième injection de 0 gr. 20, n'apparaissant parfois jamais pour M. Azoulay, il survient souvent, d'après la plupart des auteurs, vers la cinquième injection.

Nous ne l'avons observé que dans deux cas sur les malades que nous avons traités. Il rappelle le liseré de Burton du saturnisme, formant autour du collet des dents inférieures, incisives d'abord, puis canines et molaires, un encadrement gris-bleuté discret. D'autres fois c'est autour d'un chicot d'une dent cariée qu'il imprègne la gencive bien plus fortement alors.

Mais, si ce liseré gingival inférieur est le plus fréquent des signes d'imprégnation, il n'en est pas le seul. La gencive supérieure est, elle aussi, souvent touchée. On peut trouver de fines stries bleutées verticales dans le sillon gingivo-labial inférieur. Au niveau de la muqueuse

jugale ou labiale, tout autour de l'orifice du canal de Sténon, M. Azoulay signale parfois la présence d'un véritable tatouage sous forme de plaques à contours irréguliers et de coloration gris-noirâtre, donnant à la muqueuse l'aspect de « gencive de chien ». Sur la langue, le même auteur décrit deux types un peu spéciaux : ou bien de fines stries bleutées verticales, toujours en face des dents et pouvant même dessiner leurs contours, ou une coloration uniformément bleuâtre de toute la masse de la langue.

Ce premier stade « de pigmentations » s'accompagnerait d'une certaine sensibilité, voire même d'un peu de douleur des gencives et des dents. Nos deux malades interrogés à ce sujet ne manifestaient pas la moindre sensation douloureuse même à la pression des dents et des gencives atteintes.

Nous noterons encore que ces lésions pigmentaires disparaissent seulement longtemps et lentement après la fin du traitement. Certains thérapeutes ont vu quelques malades garder le liseré pendant plusieurs mois. Déjà Kauffmann et Dariot, dans une observation relative à une intoxication d'origine externe par la méthode de Beck, avaient vu le liseré gingival persister pendant plus de cinq mois. Aussi, bien qu'accident très léger, la production et surtout la persistance de ce liseré peuvent être désagréables et inopportunes, particulièrement pour les jeunes filles ou les jeunes femmes.

Dans un deuxième stade apparaissent les lésions inflammatoires. Cette période de stomatite vraie caractérisée par son trépied symptomatique : ulcération, tuméfaction, douleur, passe par les phases suivantes : érythé-

mato-pultacée, ulcéreuse, pseudo-membraneuse. Quant à la phase gangréneuse, elle n'a pas été observée en clinique et n'a jusqu'ici été produite qu'expérimentalement.

Les lésions à leur début, peuvent affecter les cinq types cliniques suivants, véritables « stomatites d'alarme » : gingivite médiane inférieure, gingivite périphérique, autour de dents cariées ou de chicots, décollement rétro-molaire, stomatite génienne, stomatite du sillon gingivolabial inférieur.

A ces cinq modes de début, va succéder une période plus aiguë. On peut alors observer trois formes : 1° stomatite partielle; 2° stomatite moyenne généralisée; 3° stomatite grave; celle-ci (bâtons-nous de le dire) n'a jamais été vue au cours des traitements antisyphilitiques.

a) La stomatite partielle (observation personnelle) est caractérisée par les deux symptômes suivants :

1° L'inflammation de la muqueuse avec maximum aux cinq points décrits; 2° l'adénopathie sous-maxillaire et parotidienne. Les deux autres symptômes de la stomatite mercurielle (salivation et fétidité) font presque toujours totalement défaut et restent très légers quand ils apparaissent. La gencive du côté atteint est alors boursoufflée, tendue, tuméfiée, violacée. Les ulcérations apparaissent au sommet des languettes inter ou péri-dentaires. Les dents semblent déchaussées; un enduit particulier de bouillie grisâtre, qui s'enlève d'ailleurs facilement, remonte entre les dents et la gencive. Un suintement hémorragique peut se produire par le contact: c'est la forme érythémato-pultacée. D'autres fois une véritable fausse membrane recouvre les ulcérations. C'est la forme ulcé-

reuse pseudo-membraneuse (observation personnelle). La muqueuse génienne se boursoufle; la langue participant quelquefois au processus d'inflammation, se tuméfie et les dents peuvent imprimer leur forme dans les tissus. La parotide est légèrement sensible; l'adénopathie sous-maxillaire est entourée d'un tissu de péri-adénite.

Les signes fonctionnels sont assez marqués. Ce sont des douleurs spontanées ou provoquées par la pression des dents, par les mouvements de mastication. Quant aux symptômes généraux signalés, ils sont toujours très peu marqués. La température monte à 37°5 - 37°8. Il n'y a pas d'amaigrissement. La polyurie est signalée sans albuminurie, sans cylindrurie et sans les signes urinaires de l'insuffisance hépatique. Le taux de l'urée sanguine n'est pas monté au-dessus de 40 cgr. par litre de sérum (Azoulay).

Cette forme peut évoluer plus ou moins rapidement vers la guérison (5 à 15 jours) quand le traitement est suspendu; elle persiste, au contraire, peut s'aggraver s'il est continué et est susceptible de récidiver lors de sa reprise intempestive. Cette stomatite laisse après elle, pendant assez longtemps, une coloration violette de la muqueuse.

b) La stomatite moyenne généralisée est plus sérieuse; elle peut succéder à la précédente, mais rarement survenir d'emblée.

« Les muqueuses sont abrasées; les ulcérations recouvertes d'une fausse membrane pseudo-diphtéroïde grisâtre avec aspect gangréneux. Elles siègent sur les gencives, sur la muqueuse génienne, quelquefois sur la langue qui est grosse. L'adénopathie est marquée et il existe

un empâtement de toute la région. La parotide est un peu douloureuse; le trismus est léger, les mouvements difficiles, les fonctions buccales diminuées, la douleur assez vive. Cependant, là encore, pas de salivation et fétidité peu marquée. La fièvre est peu élevée; l'état général n'est pas atteint bien qu'il existe un état saburral des voies digestives. Là encore, la polyurie existe et l'on retrouve le bismuth dans les urines ainsi que dans la salive et dans les fèces; donc, pas de rétention. La guérison est de règle en une dizaine de jours » (Azoulay).

c) La stomatite grave, jamais observée au cours des traitements antisypilitiques, réunit tous les signes précédents, mais en plus grand, en plus douloureux. Dans ce cas l'intoxication générale est profonde et, chez le chien, la mort survient avec le tableau clinique d'une cachexie avec inanition, syndrome cholériforme avec selles sanglantes, albuminurie, paralysie du train postérieur.

L'étude clinique de la stomatite bismuthique, sur laquelle il nous a paru intéressant de nous étendre particulièrement, nous révèle donc une certaine analogie avec la stomatite mercurielle. Mais elle en diffère aux doses thérapeutiques employées par un caractère primordial : sa bénignité et par les caractères secondaires suivants :

1° La stomatite mercurielle apparaît tardivement, tandis que la stomatite bismuthique se manifeste d'une façon généralement précoce et parfois soudaine (observation personnelle). La première se produit quand s'est accumulée dans l'organisme une certaine quantité de mercure et que le rein devient un filtre insuffisant à son élimination, tandis que la seconde traduirait plutôt l'élimination active du bismuth par la salive et l'imprégnation

tion des muqueuses par ce corps. Le sphacèle, dans la stomatite mercurielle, ne se produit jamais, suivant la remarque de Balzer, qu'après une période d'énorme tuméfaction.

2° La stomatite bismuthique présente une plus grande intégrité de la langue (Milian).

3° La femme, plus exposée que l'homme à la stomatite mercurielle, ne paraît pas l'être davantage à la stomatite bismuthique.

4° Dans la stomatite mercurielle, la fétidité et la salivation sont primitives et particulièrement accentuées. Dans la stomatite bismuthique il n'y a ni fétidité ni salivation, ou bien celles-ci restent très légères quand elles apparaissent.

5° Dans la stomatite mercurielle l'altération de l'état général est immédiatement profonde, avec pâleur et albuminurie. Dans la stomatite bismuthique rien de semblable.

Traitement. — Le traitement de la stomatite bismuthique peut être envisagé au point de vue préventif et curatif.

Préventif : Hygiène buccale, nettoyage, grattage, extirpation des chicots.

Curatif : Forme d'alarme : Redoubler les soins d'hygiène de la bouche.

Forme moyenne généralisée : Arrêter le traitement; régime ordinaire. Déterger les points ulcérés avec une solution d'Azo³Ag à 1/100, les toucher avec une solution d'Azo³Ag à 1/20 ou de bleu de méthylène à 1/100 deux fois par jour (P^r Favre). Lavage de la bouche deux fois

par jour à l'eau oxygénée. On peut aussi toucher les points ulcérés avec un petit tampon imprégné de poudre de 914 ou de 606 (le sel bismuthique donnerait aussi d'excellents résultats).

Forme grave : Même traitement. Régime lacté. L'injection intra-veineuse de petites doses de 914 ou de 606 peut être pratiquée. Elle est excellente pour arrêter l'infection fuso-spirillaire. « Ce traitement nous met sur le terrain très intéressant du traitement arséno-bismuthique de la syphilis, au cours duquel nous n'avons pas observé de stomatite » (Azoulay).

Douleurs. — Parmi les inconvénients de la nouvelle médication, il nous reste à signaler les accidents observés au lieu de l'injection.

Certains auteurs ont remarqué quelquefois, en dehors de la douleur dont nous reparlerons tout à l'heure, l'apparition de nodosités, de tuméfactions profondes, ordinairement peu importantes et qui disparaissent assez vite sous l'influence d'applications humides chaudes.

Parfois aussi, on a observé une tuméfaction superficielle rouge et douloureuse, guérissant, elle aussi, très rapidement et ne s'abcédant pas. Il semble que cet accident local soit dû au reflux du bismuth, de la partie profonde intra-musculaire, jusque dans le tissu cellulaire sous-cutané. La situation superficielle de la tuméfaction plaide dans ce sens. Et c'est, en effet, sur les malades ayant, tout de suite après la piqure, marché assez longtemps, que l'on observe cet accident qui ne s'est jamais produit, chez ceux qui gardaient après l'injection, la position étendue pendant quelques heures.

Les observations de l'Antiquaille relatent quelques faits semblables. Pour notre part, nous n'avons pas observé un seul de ces accidents.

Il n'en est plus de même de l'accident douleur qui, en dehors de l'ennui passager causé au malade, peut rendre parfois très difficile à garder le secret de la maladie.

Malgré toutes les précautions prises, en effet, les injections sont parfois douloureuses. Ces douleurs (observations personnelles), ont des caractères très variables. Tantôt elles débutent aussitôt après l'injection et cela le plus souvent; tantôt une ou deux heures, tantôt douze, dix-huit et même vingt-quatre heures après. Elles donnent une sensation de lourdeur, de tension autour du point injecté; s'irradiant vers la face postérieure de la cuisse, elles sont aggravées par les mouvements. Le repos est fortement conseillé contre ces douleurs, car nous avons observé que les malades qui marchaient assez longuement après l'injection, voyaient leurs souffrances s'accroître. Bien plus, ceux qui souffrant à peine, se levaient et marchaient pour essayer de rendre moins raide cette cuisse qui paraissait s'enkyloser, voyaient leurs souffrances (qui ne survenaient avant que par les mouvements dans le lit), devenir continuelles et plus fortes.

Dans les cas les plus intenses, jamais la douleur n'empêcha le malade de dormir, et cette douleur, en somme paroxystique, durait à peine trois ou quatre heures pour se transformer en une simple pesanteur gênante, mais pouvant parfois persister pendant toute la durée du traitement (un cas). Le plus souvent, nous n'avons observé avec les autres expérimentateurs qu'une douleur bien peu importante, très supportable, n'interdisant jamais une

marche peu prolongée et disparaissant au bout de dix-huit heures environ.

Nous avons l'impression qu'une bonne technique mettra le plus souvent à l'abri des accidents précédents et influera notablement sur le symptôme : douleur.

Nous ferons remarquer qu'une injection fort mal supportée peut-être suivie d'une injection nullement douloureuse. Pour M. le docteur Massia cependant, il semblerait que les douleurs aillent en augmentant avec les injections.

Nous jugeons utile de conseiller le repos chez les malades qui peuvent se le permettre.

Nous croyons aussi que les doses injectées sont en rapport avec ces accidents. Aux doses de 0 gr. 10, l'émétique bismutho-sodique solubilisé gaïacolé n'a jamais provoqué de douleurs chez nos malades. Il n'en fut pas de même à la clinique de l'Antiquaille.

Si l'on veut enfin un terme de comparaison, on peut dire que les injections de bismuth sont bien moins et plus rarement douloureuses que celles de bi-iodure de mercure.

Il semble (D^r Massia) avantageux, à ce point de vue, de ne pas se servir de solutions ou suspensions trop diluées. La concentration à 10 % paraît la plus pratique et la moins douloureuse.

L'adjonction d'anesthésique aux produits utilisés ne semble pas non plus, pour ce dernier expérimentateur, influencer le symptôme douleur.

Réaction de Hersheimer. — Il nous a paru bon, à la fin de ce chapitre, de rapporter parmi les divers cas, assez

rare d'ailleurs, de réaction de Herxheimer, signalés par quelques auteurs (Jeanselme, A. Marie et Fourcade, Fournier, Guénot, Nicolas, Massia), et qui constituent une nouvelle preuve vraiment expérimentale de l'action antitreponémique certaine des sels de bismuth, l'observation suivante due à M. Jeanselme :

« M^{me} P... entre à Saint-Louis le 25 janvier 1922, pour des accidents secondaires cutanés et muqueux multiples. Elle avait présenté (fait particulièrement intéressant), un ictère préroséolique. Le 26 janvier, injection de 0 gr. 10 de tartro-bismuthate soluble; dix heures après, on constate sur les téguments une réaction d'Herxheimer extrêmement marquée. Chaque syphilide papuleuse est entourée d'une couronne rose-violacée faisant un léger relief que la vue et le doigt peuvent apprécier. Une roséole nummulaire ortiée avec éléments confluents, extrêmement floride, couvre tout le tronc et la face. Ces diverses manifestations sont totalement effacées au bout de trente heures. En outre de la congestion locale autour des syphilides papuleuses, nous avons mis en évidence une autre des manifestations de la réaction de Herxheimer, en décelant dans les urines la présence de pigments et d'acides biliaires pendant une durée égale à celle des réactions cutanées. Nous continuons le traitement et la malade sort guérie du service. »

MM. A. Marie et Fourcade signalent également que se réactivent parfois certains syphilomes muqueux ou cutanés; certaines cicatrices même du chancre primitif se soulignent et deviennent prurigineuses temporairement chez de très anciens spécifiques.

Dans la syphilis nerveuse, après cinq ou six piqûres,

il semblerait aussi que les parties antérieurement touchées par l'infection soient sensibilisées par le médicament, en ce sens que les douleurs fulgurantes reparais-
sent ainsi que les céphalées et les douleurs ostéocopes, pour s'amender rapidement ensuite.

Aucun expérimentateur n'a observé de crises nitri-
toïdes.

Action thérapeutique du bismuth sur la syphilis et ses accidents.

Action sur le chancre et l'adénopathie satellite. — M. Jeanselme ayant recherché dans six cas, la rapidité de disparition du tréponème, a eu les résultats suivants : dans un cas, il était disparu définitivement dix heures après la première injection. Dans quatre autres cas sa présence n'a plus été constatée au delà de la cinquantième heure. Enfin, dans le sixième cas, le tréponème disparu au bout de six heures, a réapparu cinq jours et demi après le début du traitement, bien que celui-ci fut continué. Il s'agissait d'un malade présentant, par ailleurs, des accidents secondaires cutanéomuqueux. Signalons en passant que cette réapparition des tréponèmes s'observe aussi avec l'arséno-benzène (Cl. Simon).

Les petits chancres érosifs se cicatrisent complètement en quelques jours (cinq jours dans deux observations personnelles). Il faut de huit à quinze jours pour les chancres moyens. Les chancres géants ou ulcéreux persistent jusqu'à vingt et vingt-cinq jours (une observation personnelle), mais perdent rapidement leur caractère de spécificité pour prendre l'aspect d'une lésion banale.

Nous signalerons une observation particulièrement intéressante due au D^r Maurice Guibert de Tours, sur un cas de chancre résistant au traitement arsenic-mercure :

« M. P..., 46 ans; chancre syphilitique. Le 9 mars 1921 nb. tréponèmes. Nous commençons aussitôt un traitement mixte par injections intra-veineuses de novarsénobenzol et intramusculaires d'huile au calomel. Le malade reçoit 6 gr. 25 de 914. Or, pendant toute la durée du traitement, au lieu d'une amélioration quelconque, nous constatons une aggravation progressive de la lésion. Elle arrive à atteindre les dimensions d'une pièce de 5 francs. Tous les traitements possibles surajoutés ne donnent absolument aucun résultat. Voyant que tous les moyens sont impuissants, nous décidons, sans grand enthousiasme, de tenter le traitement par le tartro-bismuthate de K et Na. Nous unissons l'usage externe en pommade et l'usage interne en injections bi-hebdomadaires de la solution huileuse (0 gr. 20). Au bout de six injections, tendance très nette à la cicatrisation. Au bout de huit injections, celle-ci est presque totalement achevée. Douleurs supportables. Pas de stomatite. »

En résumé, il faut donc compter une moyenne de huit à douze jours pour la cicatrisation de l'accident primitif.

Dans les cas d'arséno et d'hydrargyro-résistance de l'accident primitif, le bismuth provoque la guérison.

Cliniquement enfin, l'évolution de la maladie semble enrayée dans la syphilis primaire et aucun des malades traités n'a présenté d'accidents secondaires (Fournier et Guénot). Les malades traités à l'Antiquaille, revus deux à quatre mois après leur dernière injection, n'ont pas présenté, eux aussi, de nouveaux accidents. Signalons

seulement une récurrence chez un malade ayant reçu trois injections de 0 gr. 20, apparue trois semaines après la dernière piqûre sous forme de plaques muqueuses de la verge. Ce malade était intolérant à l'arsenic et le mercure n'empêchait pas sur lui les récurrences plus de quinze jours.

L'induration chancreuse et l'adénopathie satellite sont aussi rapidement influencées. Elles le seraient même plus pour MM. Fournier et Guénot que par n'importe quel autre médicament. Elles disparaissent parfois complètement en quelques semaines (Fournier). Nous avons observé nous-même cette action rapide et incontestable du traitement.

Dans trois cas où la recherche en a été pratiquée dans les ganglions, MM. Fournier et Guénot n'ont pas trouvé de tréponèmes sept à huit jours après le début du traitement, c'est-à-dire après la troisième injection (0 gr. 70 de trépol.

Action sur les accidents secondaires. — Les tréponèmes disparaissent des plaques muqueuses après la première ou la seconde injection. Ce sont, comme avec l'arsenic, les plaques buccales qui guérissent le plus rapidement. Les plaques en nappe des lèvres, des amygdales, du voile, des piliers, se cicatrisent généralement en une huitaine de jours, quelquefois plus rapidement.

Les plaques génitales érosives guérissent presque aussi rapidement; les plaques hypertrophiques s'assèchent en quelques jours, puis se flétrissent et se résorbent en dix à vingt-cinq jours selon l'importance des tissus de néoformation.

La simple roséole s'efface généralement au bout d'une huitaine de jours, parfois plus rapidement (un cas de six jours dans une observation personnelle).

Les éruptions généralisées papuleuses psoriasiformes ou acnéiformes, se sont montrées plus lentes à rétrocéder. L'assèchement des éléments suintants s'est opéré en quelques jours; l'affaissement des lésions a été plus tardif.

Une éruption secondaire consistant en syphilides, les unes infiltrées, les autres ulcéreuses d'emblée, a abouti à l'affaissement et à la cicatrisation en une vingtaine de jours.

Un groupe de lésions secundo-tertiaires, ulcéreuses et ecthymatiformes s'est cicatrisé au bout du même délai.

Dans un cas de syphilides circinées infiltrées de l'avant-bras et de l'aîne, la disparition rapide de l'infiltration et la transformation en simples macules pigmentaires se sont faites en dix jours (Milian). Dans un autre cas, une éruption miliaire généralisée et des syphilides palmaires, manifestations, on le sait, assez rebelles au traitement spécifique, disparurent en quinze jours. Dans une de nos observations, des syphilides palmaires psoriasiformes ne se cicatrisèrent qu'au bout de vingt-trois jours.

Les phénomènes généraux secondaires : fièvre, céphalée, courbature, douleurs osseuses, etc..., ont toujours cédé aux premières injections. Cette action sur la fièvre et l'état général est très nette dans cette observation relevée par M. Milian : il s'agissait d'une femme arrivée en pleine éruption secondaire, avec fièvre élevée (39°), insomnie, asthénie très marquée, anorexie complète, céphalée intense et continue. Dès la quatrième injection, la roséole s'effaça, l'état général s'améliora, l'appétit et

le sommeil revinrent ; la céphalée cessa, la malade accusa un bien-être général. La température descendit en lysis à partir de la cinquième injection.

Dans les observations de MM. Fournier et Guénot, relevons encore un cas de méningite syphilitique aiguë où tous les symptômes : céphalée, raideur de la nuque, Kernig, etc..., ont disparu après trois ou quatre injections, en même temps que parallèlement la lymphocytose rachidienne passait de 400 éléments le premier jour à 35 le cinquième jour, à 12 le dixième et 7 le quinzième jour.

Nous devons encore une mention particulière à huit malades du même service, mis au traitement bismuthé, pour des accidents récidivants malgré un traitement arsenical et mercuriel (l'un d'eux avait reçu, en 5 ans, plus de 700 injections d'arsenic ou de mercure). Chez tous, les accidents ont guéri normalement.

Enfin, pour bien montrer l'action excellente du bismuth dans les formes arséno et mercuro-résistantes de la syphilis secondaire, nous terminerons ce chapitre en résumant cette observation due à M. Milian :

« Il s'agissait d'un homme de 30 ans, couvert de syphilides papuleuses généralisées, non encore traité. Il est mis aux injections intra-veineuses de 914. La première injection (0 gr. 30) est suivie d'une violente réaction d'Herxheimer, avec 40° de température. La deuxième (0 gr. 30) se passe sans réaction thermique appréciable. Cinq jours après, 0 gr. 45; nouvelle réaction d'Herxheimer, avec 39° de température. La quatrième injection (0 gr. 45) sans fièvre notable. L'éruption est presque entièrement éteinte. La cinquième injection est faite à 0 gr. 60 et se passe sans fièvre, mais le lendemain explo-

sion d'assez nombreuses syphilides papuleuses du tronc et des membres, qui s'accroissent les jours suivants. On continue alors 75, 90, 90, 90, 90; et c'est seulement à la deuxième injection de 0 gr. 90 que l'éruption a presque entièrement disparu. A la fin de la cure de 914, la réaction de Wassermann était encore totalement positive. Sans interruption, ce patient fut mis à l'huile grise à la dose de 8 centigrammes par semaine. Or, à la cinquième piqûre d'huile grise, apparut sur le dessus de la langue une syphilide papuleuse nummulaire de la grosseur d'une pièce de 2 francs, ulcérée à son centre en même temps qu'une épicondylite droite, accompagnée d'empâtement périostique et à douleurs nocturnes si violentes que tout sommeil était empêché. Le malade fut mis au bismuthate à la dose de 0 gr. 20 tous les trois jours. Après la deuxième injection, l'amélioration était flagrante; le sommeil redevenait possible, l'empâtement périostique diminuait. La guérison des deux accidents était obtenue à la cinquième piqûre.

Plusieurs observations de malades traités à l'Antiquaille et rapportées dans notre thèse viennent aussi à l'appui de ces faits.

En résumé, la disparition des accidents secondaires se fait en moyenne dans les huit à vingt-cinq jours. La guérison des malades qui présentent régulièrement des récidives malgré l'arsenic et le mercure, s'observe avec le traitement bismuthé.

Action sur la syphilis tertiaire. — Le traitement bismuthé agit le plus souvent d'une façon remarquablement rapide sur les accidents divers de la syphilis tertiaire:

gommes, ostéopériostites, vastes placards cutanés ulcéreux, pustuleux et croûteux, etc...

L'action du bismuth dans les syphilis viscérales (aortites, ectasies aortiques) ne peut pas être encore très bien jugée, bien que certaine. M. Fournier a signalé dernièrement le fait d'un anévrysme de l'aorte ascendant, faisant une grosse saillie préthoracique, qui s'est rapidement affaissé, en même temps que se modifiait très heureusement l'état général du malade.

Syphilis nerveuse. — MM. A. Marie et Fourcade rapportent les observations de 20 cas de syphilis nerveuses traitées par l'émétique de bismuth : 10 cas de paralysie générale classique, chez des hommes de 36 à 46 ans, cas très avancés et parvenus à la troisième période ; 10 cas de syphilis des centres nerveux et de la moelle (gommes cérébrales, artérites, myélites transverses, tabéto-P. G., pseudo-P. G. et états démentiels par syphilis cérébrale).

Les malades ont reçu une moyenne de 3 gr. de sel en vingt piqûres de 0 gr. 15 tous les cinq jours. Chez les paralytiques généraux à état général fléchissant, la dose a été réduite de moitié. Aucun accident ni incident n'a été constaté au cours du traitement.

Le résultat a paru nul chez les paralytiques généraux qui étaient en pleine période d'état, quand le traitement a été commencé.

Sur les démences délirantes, le résultat a paru plus frappant et un malade semble en avoir retiré un bénéfice réel. L'état général se serait, en effet, considérablement amélioré ; les idées délirantes se seraient atténuées, en même temps qu'on aurait constaté un relèvement appré-

ciable du niveau intellectuel et une amélioration de l'hémi-parésie.

Dans la démence simple, l'état physique fut amélioré et en particulier les phénomènes paraplégiques en même temps que l'affaiblissement intellectuel rétrocedait.

Les gommés des centres nerveux, les artérites et certaines névrites ont paru rapidement influencées. Au demeurant, l'emploi des bismuthates si favorable dans les syphilis initiales semble également précieux dans les cas de syphilis centrales (neurotropes selon l'hypothèse de ces auteurs) à la condition qu'il s'agisse de manifestations localisées plutôt que de syphilis diffuses du type P. G., avancées.

Il resterait pour MM. A. Marie et Fourcade à tenter le traitement des syphilis nerveuses à des doses thérapeutiques plus fortes et surtout à la période préparalytique et dans le tabes ascendant, à une époque de la maladie et dans des conditions où l'on puisse espérer atteindre le spirochète, avant qu'il n'ait forcé les défenses cérébrales et opéré des destructions irréparables.

Nous signalerons en terminant une observation intéressante de syphilis héréditaire nerveuse (D^r Léon Tissier, Société Médicale des Hôpitaux de Paris), remarquablement influencée par les injections intra-musculaires d'émétique. Il s'agissait d'un enfant de 12 ans, né de père syphilitique, qui présentait une forte lymphocytose et un état mental médiocre. Malgré les traitements successifs à l'iode, à l'arsenic, au mercure, toute sa lèvre supérieure était transformée en une vaste plaie saignante dont on ne pouvait obtenir une cicatrisation durable. Trois injections de tartro-bismuthate améliorèrent

considérablement l'état mental et, en l'espace d'une dizaine de jours, l'ulcération de la lèvre supérieure fut complètement cicatrisée. Une ponction lombaire faite alors, montra une réaction cellulaire normale avec seulement un ou deux lymphocytes tous les dix à vingt champs.

Action sur la réaction de Bordet-Wassermann. — L'étude de la réaction de Wassermann montre que l'action cicatrisante superficielle du bismuth s'accompagne d'une action profonde sérologique.

Dans la syphilis primaire, il est rare que le Wassermann devienne négatif dès la première série de piqûres; le plus souvent, il s'atténue peu à peu pour n'être négatif que du deuxième au quatrième mois (Fournier et Guénot). Parfois, au cours même du traitement, vers le quinzième jour, le Wassermann présente une accentuation.

Dans plusieurs cas de chancres syphilitiques de moins de dix jours, la réaction négative avant le traitement est restée négative par la suite.

Aucun des malades traités pendant la période secondaire n'a eu le Wassermann négatif après la première série de piqûres. Il est même de règle qu'à la fin du premier mois, il reste complètement positif. Pourtant, dès cette époque, la réaction peut marquer un fléchissement plus ou moins accentué; le fléchissement devient général dans la suite, et sur 16 syphilitiques secondaires suivis depuis au moins cinq mois, deux seulement ont conservé un Wassermann complètement positif; chez sept autres, il est devenu partiellement ou faiblement positif et, chez les sept derniers il est devenu négatif (une fois dès le second mois; deux fois dans le troisième; deux fois dans

le quatrième, et deux fois dans le cinquième mois (Fournier et Guénot).

Dans les syphilis nerveuses, les injections de bismuth ne semblent pas modifier le B. W. du liquide céphalo-rachidien, bien qu'elles modifient nettement le B. W. dans le sang.

MM. Jeanselme, Chevalier, Pomaret, Blamoutier et Joannon (Société de Dermatologie, 1922), Hudelo (Soc. Méd. des Hôpitaux), notent également la lenteur de l'action du bismuth sur la séro-réaction.

M. Milian relate cependant le fait d'un malade dont le Wassermann se maintenait positif depuis deux ans malgré l'arsenic et le mercure, et dont la séro-réaction devint négative après sept injections de bismuth. M. Levaditi fait d'ailleurs une réserve sur ce cas, ayant lui-même observé un malade dont le Wassermann était irréductible depuis plusieurs années malgré le traitement : on cesse tout traitement et le Wassermann devient négatif.

Il semble bien, en résumé, que l'action sur le Wassermann soit beaucoup moins nette qu'avec l'arsenic.

OBSERVATIONS

dues à l'obligeance de M. le docteur MASSIA
et de M. le docteur GATÉ.

(Service de M. le professeur NICOLAS.)

OBSERVATION I

Gu. (Louis), 60 ans. Entré au service le 21 novembre 1921.

Accident primitif survenu il y a deux mois environ; chancre extra-génital siégeant au niveau du menton. Adénopathie sous-maxillaire droite. Eruption généralisée polymorphe, contenant des éléments maculeux, papuleux, papulo-squameux, quelques-uns croûteux. Ceux-ci forment un placard confluent au niveau des jambes. Gros œdème rouge à cet endroit.

22 nov. : 0 gr. 20 de T.-B. en suspension huileuse;
25 nov. : 0 gr. 30; 29 nov. : 0 gr. 30; 2 déc. : 0 gr. 30; 5 déc. :
0 gr. 30; 10 déc. 0 gr. 25; 14 déc. : gros disque d'albumine,
pas d'injection; 19 déc. : albumine bien diminuée, 0 gr. 20
de T.-B.; 28 déc. : 0 gr. 15.

En tout 2 gr. de T.-B. Polyurie, albuminurie cessant dès que le traitement est suspendu. Un peu de gingivite. Douleurs supportables.

Guérison du chancre en 18 jours; des lésions secondaires en 25 jours. Le malade sort du service le 1^{er} janvier 1922.

OBSERVATION II

Pa. (Alphonse), 31 ans. Entré au service le 25 novembre 1921.

Chancre du sillon. Roséole discrète sur les flancs. T.-B. en suspension huileuse. 26 nov. : 0 gr. 20; 29 nov. : 0 gr. 30; 2 déc. : 0 gr. 30; 5 déc. : 0 gr. 30; 10 déc. : 0 gr. 25; 14 déc. : 0 gr. 25; 19 déc. : 0 gr. 20; 23 déc. : douleurs buccale et gingivales; les jours suivants liseré bismuthique, décollement rétro-molaire, taches bleuâtres gingivales et jugales.

En tout 1 gr. 80 de T.-B. Pas d'albuminurie. Etat un peu dépressif. Stomatite. Douleurs supportables.

Guérison du chancre en 10 jours, de la roséole en 8 jours.

Le malade sorti du service le 31 décembre, revient le 8 mai, sans rien présenter d'anormal, pour savoir quel traitement suivre.

OBSERVATION III

Ta. (Félix), 36 ans. Entré au service le 23 novembre 1921.

Accident primitif il y a un mois et demi environ. Chancre volumineux, en croissant avec œdème douloureux de la verge. Depuis un mois, éruption polymorphe qui est allée en se généralisant. Etat général médiocre. Bronchite. Pouls à 110. Gros disque d'albumine.

T.-B. en suspension huileuse. 24 nov. : 0 gr. 15; 29 nov. : 0 gr. 25. L'albumine n'a pas augmenté. Bronchite avec fièvre. 2 déc. : 0 gr. 30; 5 déc. : 0 gr. 30. L'albumine a pres-

que complètement disparu. 14 déc. : 0 gr. 25. Pas d'albumine. Le malade va bien. 19 déc. : 0 gr. 20; 23 déc. : disque d'albumine assez marqué. On arrête le traitement.

En tout 1 gr. 45 de T.-B. Albuminurie avant le traitement et ne paraissant pas influencée par lui. Polyurie. Pas de malaises généraux. Liseré gris bleu au niveau des chicots dentaires. Douleurs variables et supportables.

Guérison du chancre en 12 jours; des accidents secondaires en 20 jours.

OBSERVATION IV

Fr. (Lucie), 31 ans. Entre au service le 5 déc. 1921.

Syphilides secondaires hypertrophiques végétantes du visage. Légère réaction ganglionnaire sous-maxillaire.

T.-B. en suspension huileuse. 6 déc. : 0 gr. 25; 9 déc. : 0 gr. 25; 14 déc. : 0 gr. 30; 19 déc. : 0 gr. 30. Amélioration très marquée. Les lésions sont à peu près affaissées entièrement. 23 déc. : douleurs généralisées rhumatoïdes, légère dépression générale. Liseré discret au niveau des dents cariées et chicots. On injecte 0 gr. 15, mais en piquant l'aiguille, on tombe sur le fond d'une ancienne injection qui donne un peu de liquide huileux, roussâtre; on pique sans autre ennui à côté. 27 déc. : 0 gr. 20; 31 déc. : 0 gr. 15.

En tout 1 gr. 60 de T.-B. Polyurie. Pas d'albuminurie. Douleurs généralisées à caractère rhumatoïde. Léger liseré.

Guérison des lésions secondaires en 25 jours.

OBSERVATION V

Ga. (Henriette), 23 ans.

Cette observation concerne une malade chez qui les moindres doses de novarsénobenzol causaient des crises nitritoides répétées avec fréquentes poussées d'urticaire. Cette malade est soumise au trépol qui ne provoque aucun phénomène général, mais les injections sont si douloureuses que ce traitement est remplacé par le mercure.

OBSERVATION VI

La. (Jean), 21 ans. Entre au service le 28 décembre 1921.

Accident primitif, juillet 1921. Traité par 8 injections de Néo. En novembre, accidents secondaires. Le malade reçoit 3 injections de Néo. Les lésions guérissent de nouveau. Le malade est mis aux pilules mercurielles. Malgré cela récidive. Depuis trois semaines, plaques muqueuses de la bouche et de la gorge douloureuses, syphilides de la verge, balanite, le malade ne peut décalotter.

T.-B. soluble. 29 déc. : 0,05 cgr.; 31 déc. : 0,10 cgr.; 3 janv. : 0,08 cgr.; 5 janv. : Les lésions sont entièrement cicatrisées; 12 janv. : 0 gr. 10.

Guérison en cinq jours avec des doses minimales. 0 gr. 23. Pas d'accident, mais douleurs locales assez vives.

Le malade est revu le 19 avril 1922. Ne présente rien d'anormal, n'a pas repris d'accident d'aucune sorte.

OBSERVATION VII

Wa. (Fernand). Entre au service le 20 mars 1922.

Accident primitif remontant à deux mois, non cicatrisé. Adénopathie inguinale double. Roséole polymorphe.

T.-B. soluble à 5 %. Du 21 mars au 3 avril, 8 injections de 5 cgr. tous les deux jours, puis le 5 avril : 0 gr. 10 et le 9 avril : 0 gr. 10.

En tout 0 gr. 60. Douleurs très variables, le plus souvent légères. Légère réaction de Herxheimer à la première injection. Légère albuminurie; léger liseré gingival inférieur.

Guérison de tous les accidents en 10 jours.

OBSERVATION VIII

Pré. (Joseph). Entre au service le 29 mars 1922.

Chancre de l'amygdale droite. Ganglions rétro-maxillaire et latéro-pharyngiens. Roséole acnéiforme généralisée; assez nombreux éléments pustuleux. Etat général médiocre.

T.-B. soluble, gaïacolé. Du 30 mars au 16 avril, 9 injections de 0 gr. 05 tous les deux jours. Une seule piqûre est douloureuse, la sixième. Aucun accident.

En tout 0 gr. 45. Guérison de la roséole en 8 jours, du chancre en 12 jours.

OBSERVATION IX

Fo. (Félicie). Entre au service le 17 février 1922.

Chancre bilatéral des amygdales. Grosse adénopathie cervicale. Roséole généralisée à éléments maculeux et papulo-squameux.

T.-B. soluble gaïacolé. 18 fév. : 0 gr. 05; 20 fév. : 0 gr. 10; Réaction d'Herxheimer. La roséole est plus marquée. 22 fév. : 0 gr. 10.

En tout 0 gr. 25. Légère polyurie. Si les deux premières injections sont peu douloureuses, la dernière l'est tellement que la malade ne veut plus recevoir d'injections. Aucun autre accident. Réaction de Herxheimer.

En 8 jours les lésions ont complètement disparu, en particulier, les deux ulcérations amygdaliennes, malgré leur étendue et leur profondeur. On met la malade au Néo.

OBSERVATION X

Co. (Joseph), 54 ans.

En septembre 1921, chancre génital et roséole, première série de Néo. En novembre, le malade revient avec deux plaques muqueuses labiales; deuxième série de Néo. Le 7 janvier 1922, le malade revient avec des plaques muqueuses multiples des lèvres et des commissures. La précédente série arsénicale n'avait même pas fait disparaître complètement les anciens accidents.

Le malade ne pouvant venir souvent, on lui fait du T.-B. huileux en injections de 0 gr. 25. A la troisième piqure les lésions ont totalement disparu. Léger liseré. Légères douleurs. Il n'y a pas eu de récidence.

En tout 1 gr. 20 de T.-B.

OBSERVATION XI

Tou. (Lucienne), 24 ans. Entre au service le 8 avril 1922.

Syphilis en novembre 1920. Intolérante à l'arsenic. Crises nitritoides répétées. Traitée au mercure. Présente malgré cette thérapeutique bien suivie, des récives sous forme d'une éruption roséolique généralisée, de plaques muqueuses sur l'amygdale gauche.

T.-B. soluble à 10 %. 10 avril : 0 gr. 10; 13 avril : 0 gr. 05; 19 avril : 0 gr. 05. Les accidents ont disparu. 27 avril : 0 gr. 05; 29 avril : 0 gr. 05; 4 mai : 0 gr. 05.

Polyurie légère. Aucun accident, mais douleurs très variables.

Guérisson des accidents en 10 jours avec une dose minime de 0 gr. 15 à 0 gr. 20.

OBSERVATION XII

Ac. (Jean), 36 ans.

Accident primitif en juillet 1920. A reçu trois séries de Néo. Trois semaines après la première série, récive d'accidents secondaires. Trois semaines après la seconde, nouvelle récive. Cinq semaines environ après la troisième, nouvelle récive sous forme de grosses papules de la face et de plaques muqueuses du gland. La dernière piqure (0,75), le 15 novembre 1920 a déterminé une violente crise nitritoïde. On soumet le malade au traitement : cyanure d'Hg et doses moyennes de Néo. Le 14 décembre 1921, nouveaux accidents : Nombreuses plaques muqueuses de la verge. Sur les bourses, plaques hypertrophiques.

T.-B. suspension huileuse. 14 déc. : 0 gr. 30; 19 déc. : 0 gr. 25; 23 déc. : 0 gr. 25; 29 déc. : 0 gr. 20; 5 janv. 1922 : 0 gr. 20; 13 janv. : 0 gr. 15.

Douleurs variables. Léger liseré. Bon état général. Pas d'albumine. Polyurie.

En tout 1 gr. 35. Guérison en 15 jours. Le malade revu le 16 mars ne présente aucun accident, est renvoyé à un mois.

OBSERVATION XIII

Ch. (Marius), 24 ans.

Entre le 22 janvier 1922. Chancre du sillon balano-préputial. Ganglions syphiloïdes bilatéraux.

T.-B. soluble gaïacolé. 22 janv. 1922 : 0 gr. 10; 26 janv. : 0 gr. 10; 28 janv. : 0 gr. 10; 15 fév. : 0 gr. 10.

Pas d'accident, mais une piqûre très douloureuse qui obligea le malade à rester alité plusieurs jours. Ni stomatite. Ni albumine.

Chancre cicatrisé en 8 jours. Adénopathie rapidement influencée. L'induration chancreuse qui se prolongeait dans les tissus adjacents à la lésion, met plus de temps à disparaître. Pas d'accidents secondaires.

OBSERVATION XIV

Ve. (G.).

Accident primitif datant de six ans. Après des traitements multiples (Néo, Hg), reprend constamment des accidents. Le 20 décembre 1921, plaque érosive de la langue

dont quatre injections de Néo (jusqu'à 0 gr. 75) n'ont pu avoir raison.

T.-B. en suspension huileuse. Le 22 déc. : 0 gr. 30; le 26 déc. : 0 gr. 25. Réaction fébrile assez intense 39° 2. Le 29 déc. : 0 gr. 20; le 4 janvier 1922 : 0 gr. 20; le 8 janv. : 0 gr. 20; le 13 janv. : 0 gr. 20; le 15 janvier le malade est guéri complètement. Pas d'accidents pendant le traitement. Le malade revient le 11 avril 1922, sans aucun accident. On reprend une nouvelle série de tartro-bismuthate soluble.

OBSERVATION XV

(Due à l'obligeance de M₂ le professeur agrégé Favre.)

Br. (Jeanne-Marie). Lit n° 13.

Entre dans le service le 22 mars 1922 pour des accidents tertiaires : Ulcérations syphilitiques profondes de la jambe gauche et du front.

La malade reçoit des traitements multiples : quelques piqûres de novarsénobenzol, quelques piqûres de cyanure. Pour expérimenter le tartro-bismuthate de sodium et de potassium en solution aqueuse. Une malade avait déjà été traitée dans le service avec la suspension huileuse « Trépol » et, par suite des douleurs le traitement avait été suspendu. On pratique sur le malade, les injections de 0 gr. 10; 0 gr. 10, 0 gr. 15, 0 gr. 15 0 gr. 15, 0 gr. 15 répétées tous les deux jours.

La malade qui ne présentait ni sucre, ni albumine au début du traitement, n'en présenta pas non plus par la suite. Pas de stomatite. Les injections furent très peu douloureuses et la guérison des lésions parut accélérée grâce à l'émétique de bismuth.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

(Malades traités sur les indications de M. le docteur MOUTOT

OBSERVATION XVI

Fr. (Auguste), 35 ans.

Chancre syphilitique du fourreau le 6 septembre 1921. Du 12 au 26 septembre 1921, tous les jours 1 cc. de cyanure d'Hg. Du 26 septembre au 10 octobre 1921, pilules de Dupuytren, 2 par jour, guérison du chancre le 20 octobre.

1^{er} décembre 1921. Rentre à Desgenettes, pour accidents secondaires. Céphalée. Alopécie. Plaques muqueuses à l'anūs et roséole à grands éléments.

Traité par le tartro-bismuthate des Usines du Rhône en solution huileuse. Le 2 décembre injection de 0 gr. 20; le 6 déc. : 0 gr. 30; le 10 déc. : 0 gr. 30. Céphalées ont disparu. Alopécie cesse. Plaques ont disparu. Roséole en voie de décroissance, le 14 déc. : 0 gr. 30; le 19 déc. : 0 gr. 30; tous les accidents ont disparu. Le 24 déc. : 0 gr. 30. En tout 1 gr. 70 d'émétique. Disparition des accidents secondaires en 17 jours.

Aucune précaution buccale. Aucun trouble général. N'a jamais présenté d'albumine, ni de pigments biliaires. Légère pesanteur dans la cuisse qui empêchait le malade de courir ou de faire une marche prolongée et cela, pendant

toute la durée de son traitement, sans toutefois troubler le repos des nuits. Après la sixième injection, apparition d'un léger liseré gingival gauche inférieur, formant autour des deux incisives et à la canine gauche inférieures, un encadrement bleu noirâtre, discret et fin. Le lendemain, apparition d'un léger décollement rétro-molaire gauche, irrégulièrement circulaire de 1 cm. de diamètre environ. Ni salivation, ni fétidité. Le malade à la bouche agacée. Traité suivant la méthode conseillée par M. Favre dans la stomatite erythémato-pultacée. On déterge la muqueuse avec une solution de nitrate d'Ag. à 1 %, puis application argentique à 1,20, attouchement au bleu de méthylène à 1 %.

Sort du service le 10 janvier, tous les accidents ayant disparu. Revu le 10 février sans nouveaux accidents.

OBSERVATION XVII

Ga. (Joseph), 22 ans.

Le 25 novembre 1921. Chancre syphilitique du fourreau.

Le 8 décembre. Hospitalisé à Desgenettes. Le frottis révèle des tréponèmes. Traité par le « tartro-bismuthate » des Usines du Rhône en suspension huileuse. Le 8 décembre injection de 0 gr. 20; le 12 déc. : 0 gr. 30. Les tréponèmes disparus du chancre; le 16 déc. : 0 gr. 30. Le chancre est totalement cicatrisé le 18 décembre. Le 20 déc. : 0 gr. 30; le 24 déc. : 0 gr. 30; le 28 déc. : 0 gr. 30; forte douleur pendant les deux heures qui suivent l'injection.

En tout 1 gr. 50 d'Emétique injecté. Le tréponème a disparu après la première injection. Le chancre s'est cicatrisé en 10 jours. Aucune précaution buccale malgré nos recommandations. Aucun trouble général. N'a jamais présenté

d'albuminurie, ni de pigments biliaires. Le malade boite en marchant pendant presque toute la durée du traitement, mais la douleur n'a jamais empêché le malade de dormir la nuit, bien que le repos sur le côté injecté rende celui-ci douloureux.

Sort le 10 janvier sans autres accidents.

OBSERVATION XVIII

Cr. (Julien), 22 ans.

Chancre syphilitique du sillon balano-préputial, le 17 février 1921. Première série de 8 injections intra-veineuses de novarsenobenzol (4 gr. 90). Deux mois de repos. Deuxième série de 6 injections de 914 (3 gr. 30). Deux injections de 914 (0 gr. 45 + 0 gr. 60) en octobre 1921, deux nouvelles (0 gr. 45 + 0 gr. 60) en novembre.

Le 23 décembre 1921. Hospitalisé à Desgenettes. Plaques muqueuses légères. Amygdales. Anus. Roséole à grands éléments. Traité par le tartro-bismuthate des Usines du Rhône, solubilisé; le 30 déc. 1921 injection de 0 gr. 10; le 3 janv. 1922 : injection de 0 gr. 20, douleur très supportable et pendant une heure seulement après l'injection; le 7 janv. : 0 gr. 30, très douloureuse pendant un jour. Une pesanteur, gênante dans la cuisse qui a reçu l'injection persiste jusqu'au 12 janv. Signalons que cette fois, le malade avait dû être piqué successivement quatre fois, car chaque fois, une gouttelette de sang apparaissait à l'ouverture de l'aiguille. Le 11 janv. : 0 gr. 25, aucune douleur; le 16 janv. : 0 gr. 25. Aucune douleur; le 18 janv. : les accidents qui diminuaient nettement dès la deuxième injection ont totalement disparu. Le 20, le 24, le 28 janv. : injections de 0 gr. 25, nullement douloureuses.

En tout 1 gr. 85 d'Emétique. Ni albuminurie, ni pigments, ni liseré, aucun trouble, si ce n'est cette douleur survenue uniquement à la troisième piqûre dans des conditions un peu spéciales. Disparition des accidents secondaires, apparus après le traitement bien suivi au 914, en 18 jours.

OBSERVATION XIX

Ch. (Marius), 22 ans.

Le 5 janvier 1922 présente à son entrée, une lésion cicatricielle de la face antéro-interne de la cuisse droite, située à environ 2 cm. au-dessus de la pointe du triangle de Scarpa et résultant d'un chancre syphilitique apparu en avril 1921, alors accompagné d'une volumineuse adénopathie dont on trouve encore la trace à droite sous la forme d'un gros ganglion à la base du triangle. L'ulcération avait persisté pendant deux mois et demi environ. Nous sommes en présence d'une cicatrice molle, pigmentée ovalaire, de 4 à 5 cm. de long sur 2 à 3 cm. de large. Le malade présente, en outre, les accidents secondaires suivants : nombreuses plaques muqueuses amygdaliennes et buccales avec volumineuse adénopathie de la chaîne sterno-mastoïdienne. Syphilides papuleuses psoriasiformes du fourreau et des bourses. Rien à l'anus. Syphilides palmaires psoriasiformes. Ces accidents apparus dès novembre 1921 étaient allés en s'aggravant jusqu'à l'entrée du malade à Desgenettes.

Le malade avait reçu pour tout traitement 14 injections de bi-iodure de Hg. à 0 gr. 02 en septembre 1921.

Du 3 au 31 janvier 1922, tous les quatre jours, le malade reçoit 8 piqûres successives de 0 gr. 10, 0 gr. 20, 0 gr. 20, 0 gr. 25, 0 gr. 25, 0 gr. 25, 0 gr. 25, 0 gr. 20, soit en tout 1 gr. 70 d'émétique solubilisé.

La quatrième, la sixième et la septième injection s'accompagnèrent seules d'une légère pesanteur pendant la première heure qui suivit l'injection et d'ailleurs, très supportable. Ni albuminurie, ni pigments, léger liseré gingival. Polyurie marquée. Les urines laissées à l'air présentèrent un dépôt noir.

Les accidents nettement en voie de décroissance après la deuxième injection, disparurent complètement au bout de 23 jours. Les syphilides palmaires psoriasiformes disparurent les dernières.

Le malade ayant quitté le service le 4 février 1922 se présente de nouveau à nous le 1^{er} mars sans nouveaux accidents.

OBSERVATION XX

Hu. (Gaston), 23 ans.

Le 10 janvier 1922. Hospitalisé pour un chancre syphilitique du gland, à forme clinique type, datant de cinq à six jours, avec forte adénopathie inguinale satellite droite.

Traité avec l'émétique solubilisé des Usines du Rhône. Les dernières injections furent faites avec l'émétique solubilisé gaïacolé. Le 6 janvier injection de 0 gr. 15 (aucune douleur); le 14 janvier injection de 0 gr. 20 (assez douloureuse pendant 12 heures). Le chancre est totalement cicatrisé le 15 janvier. Le 18 janv. : 0 gr. 25 (assez douloureuse pendant également demi journée). Le 22 janv. : 0 gr. 25 (aucune douleur). Le 26 janv. : 0 gr. 15 (aucune douleur). Le 28 apparition d'une angine type Vincent avec quelques phénomènes généraux. Traitée à l'eau oxygénée et au bleu de méthylène et guérie le 5 février. Le 7 février, injection de 0 gr. 10 (gaïacolée); le 9, le 11 fév. nouvelles injections avec mêmes doses de cette dernière solution.

Le malade a donc reçu en tout 1 gr. 30 d'émétique. Le chancre a été cicatrisé 5 jours après le début du traitement. Douleurs très variables, mais dont le mode d'apparition nous incite à faire des piqûres plus rapprochées et à plus faibles doses. Ni albuminurie, ni pigments, ni liseré gingival, mais apparition de l'angine type Vincent, qui nous fait penser à une lésion comparable à la stomatite ulcéro-membraneuse et due peut-être en partie à la médication, affection d'ailleurs, rapidement guérie en 7 jours.

OBSERVATION XXI

Th. (Raymond), 21 ans.

Hospitalisé le 12 janvier 1922. Chancre syphilitique du fourreau non cicatrisé. Le frottis révèle le tréponème. Adénopathie inguinale avec péri-adénite. Accidents secondaires. Roséole, plaques muqueuses des amygdales.

Traité avec l'émétique solubilisé des Usines du Rhône. Les dernières injections furent faites avec la solution gaïacolée. Le 14 janvier, injection de 0 gr. 20 (assez douloureuse pendant 8 à 10 heures). Le 17 janv. les papules palissent. Diminution marquée de l'adénopathie inguinale. La péri-adénite disparaît; le 18 janv., injection de 0 gr. 25 (douloureuse comme la première); le 22 janv., injection de 0 gr. 25 (sans aucune douleur), bien qu'on ait constaté des traces très légères d'albumine. Les plaques muqueuses des amygdales ont disparu; le 26 janv., injection de 0 gr. 15 (sans douleur). Le chancre est complètement cicatrisé. La roséole a disparu; le 30 janv., injection de 0 gr. 20 (gaïacolée), sans douleur; le 3, le 5, le 7 février, injection de 0 gr. 10 (gaïacolée), sans aucune douleur.

En tout 1 gr. 45 d'émétique injecté. Le chancre a été

cicatrisé en 12 jours. Les accidents secondaires ont disparu les uns au bout de 8 jours, les autres au bout de 12 jours.

Traces légères d'albumine pendant 2 jours, ce qui ne fait pas suspendre le traitement. Pas de pigments. Polyurie marquée. Les urines laissées à l'air présentent un dépôt noir. Léger liseré gingival, le caractère des douleurs décrit précédemment est toujours le même.

Le malade s'est présenté à nous le 15 mars sans nouveaux accidents.

OBSERVATION XXII

Rey (Jean), 21 ans.

Hospitalisé le 12 janvier 1922 pour chancre syphilitique typique du sillon balano-préputial avec volumineuse adénopathie inguinale. Le chancre évolue depuis trois semaines environ. Roséole au début. Traité exactement comme le précédent malade.

Dans ce cas, l'adénopathie a rétrocedé particulièrement rapidement, mais le chancre mit 15 jours à se cicatriser totalement. La roséole, au contraire, disparut très rapidement au bout de 6 jours.

Sauf l'absence totale d'albumine dans les urines, l'observation de ce malade est identique à la précédente.

Le malade s'est présenté à nous le 18 mars, sans nouveaux accidents.

OBSERVATION XXIII

Ma. (René), 22 ans.

Hospitalisé le 13 janvier 1922 pour chancre syphilitique nain du gland évoluant depuis 8 jours. Adénopathie inguinale satellique gauche Nb tréponèmes.

Traité avec l'émétique solubilisé des Usines du Rhône. Le 14 janvier 1922, injection de 0 gr. 20 (très douloureuse pendant une dizaine d'heures, le 18 janv., injection de 0 gr. 30 (bien moins douloureuse que la précédente qui fait boiter le malade, jusqu'au 20 janvier où le chancre nous apparaît nettement cicatrisé). L'adénopathie rétrocede. Le 22 janv., injection nouvelle de 0 gr. 25 sans douleur aucune.

Le même jour, apparition d'une stomatite décrite précédemment sous le nom de stomatite partielle ulcéro-membraneuse. Ulcération longue de 3 cm. sur 5 à 10 cm. de largeur occupant la partie postéro-inférieure de la muqueuse jugale à droite, avec un liseré gingival inférieur gris bleuté très net, surtout à droite, à peine perceptible à gauche. Salivation légèrement exagérée. Pas de mauvaise odeur. Légère douleur à la mastication. Pas de phénomènes généraux, ni albuminurie, ni pigments. La stomatite est traitée comme la précédente et disparaît totalement 10 jours après. Cependant, devant l'état défectueux de la bouche, nous continuons le traitement au Néo.

En somme, 0 gr. 75 d'émétique injecté. Douleurs très variables comme dans les observations précédentes, nulles quelquefois, toutes avec des doses relativement élevées d'émétique et toutes produites lors de l'emploi d'émétique solubilisé non gaiacolé. Douleurs d'ailleurs, presque toutes sujettes à caution, car les malades n'affectionnent pas ce traitement qu'ils devinent nouveau. Seul accident : stomatite partielle ulcéro-membraneuse guérie en 10 jours et le

malade présentait un état très défectueux de la bouche avec carie dentaire particulièrement accusée à droite, côté où sont apparus les accidents. Le chancre s'est cicatrisé en 6 jours. L'adénopathie rapidement rétrocede.

OBSERVATION XXIV

Mo. (Charles), 24 ans.

Syphilis de juin 1921. Le malade reçoit alors une première injection de novarsénobenzol (4 gr. 90). Deux mois de repos; puis, deuxième série de 6 injections (3 gr. 30). Trois mois de repos; troisième série de 3 injections (1 gr. 20).

Entre à l'hôpital le 1^{er} mars 1922 se plaignant de raucité de la voix, de douleurs dans la gorge accentuées par la déglutition, accidents survenus depuis le 15 février. Plaques muqueuses nombreuses et larges sur les amygdales et sur toute l'étendue de la langue.

Traité par le quinio-bismuth. Du 1^{er} mars au 25 mars : Tous les trois jours série de 9 injections (contenant 0 gr. 30 de quinio-bismuth, chacune. En tout 2 gr. 70.

Le malade accuse une douleur légère durant environ deux jours après les deux premières piqûres. Aucune douleur aux injections suivantes. Polyurie marquée. Ni albuminurie, ni pigments, ni liseré. Les accidents secondaires disparaissent complètement en 10 jours.

CONCLUSIONS

Nous pouvons résumer notre modeste travail dans les conclusions suivantes :

1° Le bismuth, sous forme de tartro-bismuthate de potassium et de sodium, semble être un médicament anti-syphilitique d'action indiscutable. L'action thérapeutique est obtenue avec des doses inférieures aux doses toxiques.

2° L'élimination se fait par tous les émonctoires et semble assez prolongée.

3° La stabilité des préparations des sels bismuthiques est complète, ce qui est un notable avantage au point de vue de la pratique thérapeutique.

4° L'administration du tartro-bismuthate se rapproche de celle du mercure, mais ses effets nous ont paru beaucoup plus puissants et plus rapides.

5° Les tréponèmes disparaissent rapidement des lésions contagieuses.

Les lésions nous ont paru se cicatriser dans les délais

suivants : l'accident primitif en 8 à 15 jours, les accidents secondaires en 8 à 25 jours. Les accidents tertiaires sont également influencés en un temps assez court.

6° Au sujet des accidents nerveux, les auteurs semblent avoir constaté une action sensible du bismuth, sur certains de ces accidents; la paralysie générale semble bien peu influencée.

7° L'action sur les réactions sérologiques semble, d'après les auteurs, moins rapide et moins intense qu'avec les arsénobenzols.

8° L'action du bismuth nous paraît être profonde et assez durable, au point de vue de la préservation des accidents.

9° Les accidents dus à l'administration du bismuth sont surtout :

a) Une gingivite et une stomatite parfois assez marquée et qui, dans la plupart des cas, nous a semblé assez particulière; les malades traités présentent souvent un léger liseré bleu-noirâtre; aux doses que nous avons employées, ces accidents ne nous ont jamais semblé présenter de gravité.

b) Une polyurie qui s'est montrée très fréquente, de même qu'une albuminurie dans 20 p. 100 des cas environ; mais cette albuminurie nous a semblé bénigne et n'apparaît guère avec les doses faibles.

c) Une douleur variable au lieu de l'injection.

10° Pour éviter les divers accidents, nous proposons l'emploi de doses relativement faibles, variables avec les

différents produits, avec une surveillance minutieuse des émonctoires.

11° Les sels de bismuth nous semblent indiqués surtout dans les cas où l'arsénothérapie sera mal tolérée, contre-indiquée ou sans action.

Vu : *Le Président de la thèse,*

Vu : *Le Doyen,*

NICOLAS.

Jean LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 30 mai 1922.

Le Recteur,
président du Conseil de l'Université,

JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAM. — *Journal de pharmacie et de chimie*, 5^e série, t. 30, p. 148 (1894).
- Annales de l'Institut Pasteur* (n° 1, janvier 1922).
- Annales de Dermatologie et de syphiligraphie* (mars 1922) n° 3.
- Académie des Sciences* (27 février 1922).
- BALZER. — *Société de Biologie* (1889), t. IX, p. 537.
- BAYET. — Le tartro-bismuthate de potassium et de sodium dans le traitement de la syphilis, *Académie de Médecine de Belgique*, le 18 juin 1921, *Bruxelles médical*, n° 9, 15 juillet 1921, p. 292.
- BIDEAUX. — Thèse Paris (1917-18). Contribution à l'étude des intoxications par l'emploi des sels de bismuth à l'intérieur et à l'extérieur.
- BERTHELOT. — Chimie générale.
- BERNARD, LEVADITI et SAZERAC. — Le nouveau traitement de la syphilis par les sels de bismuth, *Bruxelles Médical*, n° 2, p. 32, 15 nov. 1921.
- BAUDRAN. — Thèse de doctorat en pharmacie, Paris (1900).
- Bulletin des Sciences pharmacologiques* (n° 1, janvier 1922).
- Bulletin Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 9 mai 1922, n° 3.
- Bulletin Médical*, n° 17, 1922.
- Bulletin de la Société Chimique*, t. 40, p. 98, 1883 et t. 35, p. 338, 1905.
- CORNIL. — Leçons sur la syphilis.
- CASTILLON. — Thèse Lyon (1919-20). Stomatite mercurielle.
- DALCHÉ et VILLEJEAN. — *Archives générales de médecine* (1887), t. II, p. 247.
- DALCHÉ. — *Annales d'Hygiène* (1886), t. II, p. 358.

- FOURNIER et GUÉNOT. — Traitement de la syphilis par le bismuth, *C. R. Acad. des Sciences*, n° 16, séance du 17 oct. 1921, p. 674.
- Gazetta chimica Italiana* (1900), t. 30, p. 442.
- HUERRE. — (Société de Thérapeutique, 14 décembre 1921).
- JUNGFLEISCH. — Art. *Emétique*, t. 2, p. 313.
- Journal prakt-chemie* (2174, 1906, p. 243).
- LEWIN-POUCHET. — Toxicologie.
- LISSONDE (C.). — Thèse Paris, 1910. Méthode de Beck).
- MEYER et STEINFELD. — *Arch. für exper. Pathologie*, t. 20, p. 40.
- MOUTOT. — Symbiose fuso-spirillaire dans onze cas de lésions ulcéreuses-bucco-pharyngées (*Lyon Médical*, 1900).
- MARIE (A.) et FOURCADE. — Traitement des syphilis nerveuses par le bismuth, *Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. de Paris*, n° 14, p. 458.
- MULLER. — Thèse Paris (1901-1902).
- NICOLAS. — Communication sur l'emploi du bismuth dans le traitement de la syphilis, Réunion Derm. de Strasbourg, *Presse Médicale*, mars 1922.
- ORFILA. — Toxicologie.
- Paris Médical*, 4 mars 1922.
- Presse Médicale*, 15 février 1922.
- RABUTEAU. — Toxicologie.
- RICHET. — Dictionnaire physiologique.
- Revue des spécialités*, n° 3, mars 1922.
- ROBERT et SAUTON. — Action du bismuth sur la spirillose des poules, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1916.
- SAZERAC et LEVADITI. — Action du bismuth sur la syphilis et la trypanosomiase du Nagana, *C. R. Acad. des Sciences*, n° 22, séance du 30 mai 1921, p. 1391.
- SAZERAC et LEVADITI. — Traitement de la syphilis par le bismuth, *C. R. Acad. des Sciences*, n° 5, séance du 1^{er} août 1920, p. 338.
- SURVEYOR et HARLEY. — *British Medical Journal* (1895), t. II, p. 1483.
- TIXIER, HUDELO, MILIAN. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 23 décembre 1921.

